

RICHARD GONSETTE

# LA SCLEROSE EN PLAQUES

Maladie, espoirs et réalités

FONDATION CHARCOT

Editeur

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>7</b>
<b>UN PEU D'HISTOIRE</b>	<b>9</b>
<b>COMMENT CONNAÎTRE UNE MALADIE : L'EPIDEMIOLOGIE</b>	<b>15</b>
Epidémiologie générale	15
<b>Etudes familiales</b>	<b>20</b>
Les jumeaux	21
Le risque familial	22
Les formes conjugales	23
<b>Incidence selon le sexe</b>	<b>23</b>
<b>LA TRANSMISSION DE L'HEREDITE</b>	<b>25</b>
Comment se fait-elle ?	25
<b>Les maladies génétiques</b>	<b>30</b>
<b>Mutations</b>	<b>31</b>
<b>La localisation des gènes</b>	<b>31</b>
<b>Un espoir : la greffe de gènes</b>	<b>36</b>
<b>L'IMMUNITE</b>	<b>39</b>
De quoi s'agit-il ?	39
<b>Les maladies auto-immunes</b>	<b>42</b>
<b>LES BASES GENETIQUES DE LA SEP</b>	<b>46</b>
<b>Y a-t-il un gène de la SEP ?</b>	<b>46</b>
<b>Programmation génétique des anomalies immunitaires</b>	<b>47</b>
Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH ou HLA)	47

Le récepteur cellulaire des lymphocytes T (TCR)	48
Les immunoglobulines (IgG)	48
La protéine basique myélinique (PBM)	49
<b>LES BASES IMMUNITAIRES DE LA SEP</b>	<b>52</b>
Sclérose en plaques : maladie auto-immunitaire ?	52
Que se passe-t-il dans la sclérose en plaques ?	53
<b>FACTEURS EXTERIEURS POUVANT DECLENCHER LA SEP</b>	<b>55</b>
Agents infectieux	55
Alimentation	57
Mercure	58
Facteurs climatiques	58
Fer	58
Vitamine B12	59
Solvants organiques	60
Iode	60
Sélénium	60
Vitamine D	60
Calcium	61
L'allaitement	61
<b>LES SYMPTOMES DE LA SEP</b>	<b>62</b>
Symptômes de début	62
Symptômes ultérieurs	63
Symptômes particuliers	64
Névrite optique	64

Ophtalmoplégie internucléaire	65
Signe de Lhermitte	65
Myélite transverse	65
Syndrome de la main inutile	66
Symptômes paroxystiques	66
La douleur	66
La spasticité	67
La fatigue	68
<b>Troubles associés</b>	<b>69</b>
Troubles urinaires	69
Troubles des fonctions intestinales	70
Troubles sexuels	71
Troubles psychiatriques	73
Troubles des fonctions intellectuelles	74
Troubles du système nerveux périphérique (SNP)	76
Troubles du système nerveux sympathique	76
<b>MALADIES ASSOCIEES</b>	<b>78</b>
<b>Maladies auto-immunes</b>	<b>78</b>
<b>Cancer</b>	<b>78</b>
<b>Epilepsie</b>	<b>78</b>
<b>Maladies courantes</b>	<b>79</b>
<b>Troubles endocriniens</b>	<b>79</b>
<b>L'EVOLUTION DE LA SEP</b>	<b>81</b>
<b>Formes cliniques</b>	<b>81</b>
<b>Histoire naturelle de la SEP</b>	<b>83</b>
<b>Facteurs pouvant influencer l'évolution de la SEP</b>	<b>85</b>
Traumatismes	85
Infections	86
Vaccinations	86
Stress et contrariétés	87
Grossesse	89
Influence de la SEP sur la grossesse	89

Influence de la grossesse sur la SEP	89
Exercices physiques, fatigue et température	92
<b>LE DIAGNOSTIC</b>	<b>94</b>
<b>Diagnostic clinique</b>	<b>94</b>
<b>Diagnostic paraclinique</b>	<b>94</b>
Le liquide céphalo-rachidien	94
Les potentiels évoqués	95
La tomographie axiale computerisée (TAC)	96
L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	97
<b>LE TRAITEMENT</b>	<b>104</b>
<b>Les premières tentatives</b>	<b>104</b>
<b>Médecine parallèle et médecine officielle</b>	<b>105</b>
<b>Comment trouver le traitement de la SEP ?</b>	<b>109</b>
Les recherches "in vitro"	109
Les études "in vivo"	110
Essais cliniques	111
<b>Les bases de nos progrès thérapeutiques récents</b>	<b>117</b>
Les nouveaux médicaments	117
Génie génétique et biologie moléculaire	117
Anticorps monoclonaux	118
Acquisitions récentes dans nos connaissances des mécanismes immunitaires	121
Ce que nous avons appris de la recherche fondamentale	121
Ce que nous avons appris des études par IRM	122
<b>Le traitement de la SEP</b>	<b>123</b>
Le traitement des poussées	123
Le traitement symptomatique	125
Le traitement causal	126
Immunothérapies non spécifiques	128
Azathioprine et ses dérivés	128
Cyclophosphamide	129
Irradiation lymphoïde totale	129
Cyclosporine A et ses dérivés	130
Méthotrexate	130
Mitoxantrone	131

Cladribine	131
Déoxyspergualine	132
Roquinimex	132
Immunothérapies spécifiques cellulaires	133
Lymphocytes immunocompétents	133
Lymphocytes migrants	133
Lymphocytes spécifiques pour la protéine basique myélinique (PBM)	134
Immunothérapies spécifiques agissant sur le complexe trimoléculaire	134
Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)	134
L'antigène	135
Le copolymère-I (COP-I)	135
La protéine basique myélinique par voie orale (Myloral)	136
Le récepteur cellulaire des lymphocytes T (TCR)	136
Immunothérapies spécifiques utilisant les médiateurs chimiques	137
Antagonistes des cytokines augmentant l'immunité	137
Les interférons	137
Récepteur soluble du "Tumor necrosis factor a" (TNF-a)	139
Cytokines déprimant l'immunité	140
Tissue growth factor b (TGFb)	140
Interleukin 10 (IL-10)	140
Médicaments agissant sur la production de certaines cytokines	140
Traitements restaurateurs	141
<b>LA SCLEROSE EN PLAQUES AU SEUIL DU XXI° SIECLE</b>	<b>143</b>
<b>ABBREVIATIONS</b>	<b>153</b>
<b>LEXIQUE</b>	<b>156</b>

## INTRODUCTION

La sclérose en plaques, cette inconnue ? A ce jour, cent cinquante ans après sa première description, il semble bien que oui et cela tant pour le public que pour le corps médical.

Dans une publication scientifique américaine parue en 1992, on peut lire : "La sclérose en plaques est la maladie neurologique la plus fréquente chez le jeune adulte. La cause est inconnue, l'évolution variable, le diagnostic problématique, le pronostic imprévisible et il n'existe aucun traitement efficace".

Si, de nos jours encore, la vision de certains milieux scientifiques est aussi pessimiste, il n'est pas étonnant que la sclérose en plaques (SEP en abrégé) soit perçue par le public comme une maladie aboutissant inéluctablement à une paralysie progressive, un état grabataire précoce et une mort prématurée. Cette conception dramatique résultant d'une mauvaise information entraîne une angoisse bien compréhensible chez les patients et leur famille.

Comme la plupart des affections neurologiques provoquant une atteinte de l'intégrité physique, la SEP a longtemps été considérée comme une maladie honteuse et n'a jamais eu l'impact médiatique du cancer ou de la leucémie qui monopolisent l'intérêt du grand public.

Dans ce contexte, assumer le diagnostic de SEP est un processus psychologique difficile, propre à chaque malade, qui passe par différentes phases, incluant la tristesse, la colère, le refus de la maladie, l'isolement, la dépression et finalement l'acceptation.

Même lorsqu'ils assument leur maladie, les patients éprouvent souvent une sensation de frustration dans leur condition physique, leurs projets d'avenir, leur sécurité financière et leur indépendance. Ils se sentent menacés dans leur intégrité corporelle, craignent de perdre leurs facultés intellectuelles et ces angoisses, justifiées ou non, sont partagées par l'entourage.

La variabilité de l'évolution, phénomène particulier à la SEP, est également source d'anxiété : non seulement la menace permanente d'une prochaine poussée sans avertissement, mais aussi le fait que d'un jour à l'autre, et même dans le cours de la

journée la condition physique peut changer.

D'autre part, des symptômes comme la fatigue, ou des perceptions sensibles déplaisantes gênent considérablement le malade mais ne sont pas perçus comme tels par l'entourage. Cette situation engendre un sentiment d'incompréhension, parfois même de culpabilité.

Souvent, le malade évite de rencontrer d'autres personnes atteintes de SEP, craignant d'être démoralisé par un handicap plus grave que le sien et, pour les mêmes raisons, il hésite à consulter dans des cliniques spécialisées.

Quoique les choses changent quelque peu, les patients ne sont en général mis au courant de leur diagnostic que tardivement. Par la suite, ils se plaignent à juste titre d'être mal informés de ce qu'est la SEP, de ce qu'elle implique à court et à long terme, et de ce que la médecine peut faire pour les aider. Ce manque d'information ne provient qu'en partie du médecin car trop fréquemment le malade, par timidité, par gêne, ou craignant de paraître ignorant, n'ose pas poser de questions.

Il consulte des ouvrages médicaux ou pseudoscientifiques dont les avis, tant des uns que des autres, sont parfois contradictoires. Il est vrai que la SEP, jusqu'il y a un peu plus d'une décennie, restait un mystère pour la science moderne. Depuis lors de nombreux points concernant ses causes, son évolution naturelle, son diagnostic, son pronostic même ont été éclaircis. De plus, depuis 1993 et pour la première fois dans l'histoire de la SEP, la communauté scientifique admet qu'en agissant sur le système immunitaire, il est possible d'influencer favorablement son évolution.

Le but de ce livre est de faire le point de nos connaissances actuelles qui, il est vrai, ont considérablement progressé ces dernières années. Il est destiné avant tout aux malades et à leur famille mais aussi aux médecins généralistes pour leur permettre d'informer les patients et de répondre à leurs questions. Il ne s'agit ni d'un chapitre d'un traité de médecine, ni d'une revue de vulgarisation médicale. Ce livre se veut intermédiaire, exposant de façon compréhensible, mais aussi complète et scientifique que possible, ce que nous savons aujourd'hui de la SEP.

## UN PEU D'HISTOIRE

Nous connaissons l'existence de certaines maladies (cancer, tuberculose, rhumatisme) dès l'antiquité et la préhistoire, parce qu'elles modifiaient le squelette et que celui-ci a parfois été conservé jusqu'à nos jours. Par contre, il est impossible de dire depuis quand la SEP existe car elle atteint des organes qui disparaissent rapidement après la mort. Ce n'est donc que par des documents racontant les infortunes physiques d'un personnage célèbre à une certaine époque, ou écrits par le malade lui-même, que nous pouvons supposer que la SEP existait déjà à ce moment.

Les documents les plus anciens relatant des troubles cliniques pouvant correspondre à la SEP datent de 1421 et concernent la vie de Sainte Lidwina de Schiedam, née dans cette ville en 1380. A l'âge de 16 ans, cette jeune fille fait une chute en patinant et se fracture une côte. Suite à une infection locale, la guérison fut longue. Peu de temps après, Lidwina présente des difficultés de marche qui l'obligent à se tenir aux meubles. Elle se plaint également de douleurs lancinantes dans la figure.

Les médecins de l'époque s'avouent incompetents et y voient "la main du Seigneur". La maladie progresse lentement avec apparition successive d'une paralysie du bras droit, d'une perte de la vue d'un côté, d'une paralysie des jambes, de plaies au siège et de difficultés de déglutition. Lidwina décède à l'âge de 53 ans, de complications rénales semble-t-il, peut-être en rapport avec des problèmes urinaires. L'examen du squelette de la Sainte retrouvé en 1947 montre qu'il s'agit en effet d'une personne ayant souffert d'une paralysie des jambes pendant de nombreuses années.

Rétrospectivement, cette description peut correspondre à la forme progressive de la maladie. Etant donné que nous avons des raisons de croire que les premiers cas de SEP sont apparus en Scandinavie avant le X<sup>ième</sup> siècle, et qu'elle a été disséminée ensuite par les Vikings en Europe et même au-delà, sa description dès le XV<sup>ième</sup> siècle est parfaitement plausible.

Le manuscrit d'Auguste d'Este (1794-1848), petit-fils illégitime de George III d'Angleterre et neveu de la Reine Victoria, nous est parvenu de façon étonnante. Il se trouvait dans un lot de livres et de papiers rassemblés en Angleterre pendant la guerre pour être recyclés. Il fut sauvé par un neurologue qui, en le parcourant, constata qu'il s'agissait d'un document historique de la plus grande importance sur le plan médical.

Il n'est pas sans intérêt de résumer ce journal écrit à partir de 1822 par un

homme qui jusque là avait mené une vie très active. De caractère difficile et instable, ayant été surprotégé par sa mère, Auguste d'Este fit carrière dans l'armée où il obtint le grade de colonel. Il participa à diverses campagnes militaires notamment aux Etats-Unis, et se trouvait à la Nouvelle Orléans lors de la défaite des troubles britanniques en 1815.

En décembre 1822, âgé de 28 ans, il décide d'aller rendre visite à un ami en Ecosse. A son arrivée, il apprend son décès et en est très affecté. Lors de l'enterrement, il ne peut s'empêcher de boiter. Dans les jours qui suivent il présente d'importants troubles de la vue, au point qu'il doit se faire lire le courrier par un secrétaire. Après quelques semaines, il récupère totalement la vision, sans avoir suivi de traitement particulier.

Pendant les années 1825 et 1826, il signale à plusieurs reprises des taches noires flottant devant les yeux. Etant donné la durée brève de ces troubles, les médecins jugent que la vue n'est pas en danger. En octobre 1827, il constate qu'il voit double, chaque oeil, écrit-il, "regardant pour son propre compte". En même temps, il éprouve des difficultés dans les escaliers et chute de plus en plus souvent, étant parfois incapable de se relever seul. Il constate une perte de la sensibilité du bas du dos qui l'inquiète beaucoup. Il ne récupère pas totalement cette fois mais peut cependant se rendre en Italie en 1828. Il signale alors que, malgré un besoin pressant, il est parfois incapable d'uriner. Les médecins attribuent ces difficultés à "un rétrécissement des voies naturelles".

En 1829 les troubles de sensibilité s'étendent à la face postérieure des cuisses et des jambes et Auguste d'Este perd parfois les selles. En 1830, il remarque qu'il est devenu impuissant.

Jusqu'en 1843 son état reste plutôt stationnaire, caractérisé, écrit-il, par un engourdissement du siège et des cuisses surtout lorsqu'il s'assied, ainsi que par une perte de force dans les jambes et des troubles d'équilibre qui l'obligent à utiliser une canne.

En septembre 1843, en conduisant son phaéton, il éprouve brusquement des vertiges et constate une perte de force quasi complète dans les jambes. Il réussit cependant à rentrer chez lui, mais on doit le sortir de la voiture et le porter dans sa chambre. En quelques semaines il récupère partiellement et, en janvier 1844, il est capable de marcher à nouveau une heure environ.

En janvier 1845, il note que les mains donnent l'impression d'être restées trop

longtemps dans l'eau chaude. En janvier 1846, il se plaint de mouvements involontaires dans les jambes, qu'il appelle spasmes, et de contractions très douloureuses des muscles des jambes et des pieds, l'empêchant parfois de dormir.

Son journal se termine le 17 décembre 1846. Dans le dernier paragraphe, il fait état de vertiges et du fait que le pied gauche tombe et dévie vers l'extérieur. Il se déclare très satisfait d'une prothèse qui lui est alors prescrite.

On ignore pourquoi Auguste d'Este interrompit brusquement ce rapport minutieux de ses infirmités ainsi que des nombreux traitements qui lui furent appliqués. Mais dans diverses lettres ultérieures, on apprend que son état se dégrade rapidement. La raideur des jambes l'empêche de marcher et il utilise une chaise roulante ou se fait porter par son domestique.

En 1847, il passe la plupart du temps au lit et souffre beaucoup de spasmes musculaires douloureux. Il s'oblige encore à marcher quelques minutes, chaque jour, dans sa chambre et note scrupuleusement la réduction progressive de son temps de marche.

En août 1848, quatre mois avant sa mort, l'écriture est devenue maladroite, les lettres sont de grande taille, irrégulières, déformées et traduisent sans aucun doute un tremblement de la main.

Sir Auguste Frederick d'Este meurt en décembre 1848 sans que les raisons précises de sa mort ne nous soient connues. Il avait souffert pendant 26 ans d'une maladie mystérieuse à l'époque, diagnostiquée par les médecins en 1844 comme "paraplégie de forme passive dont la transition de l'état fonctionnel à l'état organique ne peut encore être confirmée".

Cette "histoire clinique", comme nous disons dans le jargon médical, permet de poser rétrospectivement le diagnostic de SEP et l'on y retrouve presque toutes les caractéristiques de la maladie telles qu'elles se présentent encore de nos jours, notamment l'existence d'un stress psychologique peu de temps avant l'apparition des premiers symptômes, l'évolution avec des périodes d'aggravation (poussées) suivies de rémission plus ou moins complète et la soudaineté de certaines "poussées".

Pendant que Auguste d'Este décrivait sa maladie en Angleterre, plusieurs cliniciens français tentaient de mieux connaître les maladies neurologiques provoquant des troubles de la marche et dont les plus importantes à l'époque étaient la syphilis nerveuse et la paralysie agitante (Parkinson). Quelques cas de SEP ont

ainsi été observés et décrits vers 1830, mais sans leur donner cette appellation.

C'est en effet Jean Martin Charcot et son école neurologique de la Salpêtrière à Paris qui baptiseront la maladie et la feront connaître quelques dizaines d'années plus tard (1868). Né en 1825, J.M. Charcot était une personnalité extraordinaire, non seulement dans le monde médical mais également artistique et littéraire. Ses dîners du mardi étaient fréquentés par des écrivains célèbres et des diplomates. Proust le décrit comme étant un des "princes de la science" dans son roman "A la recherche du temps perdu".

Dans le domaine de la neurologie, il a décrit non seulement la SEP mais la sclérose latérale amyotrophique (qui porte son nom), les lésions articulaires non douloureuses observées dans la syphilis, certaines pathologies neurologiques vasculaires, et bien d'autres.

Dans le cadre de la SEP, J.M. Charcot a eu le mérite de faire une synthèse des observations publiées avant lui et de les interpréter tant sur le plan clinique qu'anatomique. Il estime que la maladie a été correctement décrite pour la première fois en 1835 et considère que la lésion initiale est une destruction de la gaine des nerfs, lesquels par contre restent intacts. Il décrit également les réactions inflammatoires observées autour des vaisseaux sanguins, sous forme d'accumulation de petits noyaux cellulaires, mais il ne croit pas que, dans toute plaque, le point de départ soit précisément un vaisseau. Ce sera sa seule erreur. Il observe enfin les cicatrices laissées par les lésions anciennes, qui se traduisent par de petites taches grises et dures (sclérose) visibles à la surface de la moelle ou sur des coupes du cerveau. Il propose donc d'appeler cette maladie "sclérose en taches" ou "en îles".

Le terme "sclérose en plaques" semble avoir été utilisé pour la première fois par Vulpian dans une présentation de trois malades devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris en mai 1866. Deux des trois cas présentés étaient d'ailleurs des malades de Charcot.

Dans sa description des symptômes cliniques, Charcot s'est beaucoup inspiré d'une de ses servantes, qui présentait trois symptômes particuliers : une élocution mal articulée (dysarthrie), des mouvements saccadés des yeux (nyctagmus) et un tremblement des bras lorsqu'elle voulait prendre un objet (tremblement intentionnel). Charcot avait posé le diagnostic de syphilis de la moelle épinière, mais à l'autopsie il découvrit les "petites taches" typiques de la SEP et fit ainsi la première corrélation anatomo-clinique.

Il proposa donc de poser le diagnostic de SEP chez des malades qui présentaient l'association de ces trois symptômes, appelée par la suite "triade de Charcot". Il constata cependant assez vite que la SEP pouvait se manifester par d'autres signes. Il fut également le premier à attirer l'attention sur les formes bénignes de la maladie, qu'il appelait "formes frustes".

Quant à la cause de la maladie, Charcot admettait ne pas la connaître, mais notait l'existence de maladies aiguës, surtout infectieuses, dans les antécédents de ses patients. Il avait également remarqué que le début d'une SEP était parfois précédé d'un choc émotif, d'un chagrin ou d'une vive contrariété. Quoiqu'ayant parfois observé plusieurs cas dans une même famille, Charcot estimait que la SEP n'était pas héréditaire.

Au début du XX<sup>ième</sup> siècle, on considérait que la SEP était presque certainement infectieuse, faisant suite à des maladies telles que la typhoïde, la scarlatine, la rougeole, etc... Très curieusement les cliniciens s'intéressaient bien davantage à la forme aiguë, souvent confondue avec les encéphalites virales mal connues à l'époque. Après les épidémies d'encéphalite pendant le premier quart de siècle, la distinction s'est faite progressivement et on a réalisé que la SEP aiguë était au contraire extrêmement rare.

Pour confirmer l'origine infectieuse, de nombreuses recherches d'un agent pathogène spécifique par inoculation chez divers animaux de substances diverses provenant de malades furent réalisées mais restèrent négatives. L'hypothèse d'une origine infectieuse commença donc à être mise en doute malgré l'affirmation d'une neurologue anglaise en 1930 qui déclarait avoir isolé un germe ultra-microscopique qu'elle appela "Spharula insularis" et qui fit grand bruit à l'époque.

Déjà en 1935 des chercheurs français avaient constaté des similitudes entre les lésions de la SEP et celles observées après des intolérances aiguës (anaphylaxie) suite à des "injections réitératives espacées d'albumines étrangères". Cependant, dans le Traité de Médecine français publié en 1949, on peut lire : "Il n'en reste pas moins qu'au point de vue de l'étiologie et de la pathogénie de la SEP, nous en sommes plus encore aux hypothèses qu'aux résultats certains".

En 1957, dans un traité français de neurologie, la conception d'une origine à la fois infectieuse et "allergique" se précise : "le germe infra-visible incriminé... peut rester localisé... dans des foyers extraneuraux, jouant le rôle d'allergène, agent de réactions allergiques et de phénomènes d'autosensibilisation dans l'intimité du tissu nerveux".

Cette hypothèse d'un "germe" extérieur pouvant provoquer des réactions "allergiques" au niveau du système nerveux central (SNC) fut à la base des deux grands courants thérapeutiques des années 60 en SEP : les traitements anti-infectieux (terramycine notamment) et la cortisone dont on venait de découvrir les propriétés anti-inflammatoires et l'efficacité pour maîtriser les réactions allergiques.

A partir de 1966, l'immunologie, c'est-à-dire l'étude des mécanismes cellulaires et biochimiques de l'immunité, se développe et progresse ensuite très rapidement. Parallèlement, l'encéphalite allergique expérimentale (EAE), qui était connue cependant depuis 1935, devient le modèle animal permettant d'étudier les mécanismes responsables de la destruction sélective de la gaine des nerfs du SNC et également de sélectionner les substances susceptibles de les contrôler. Enfin, la découverte dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) de substances témoignant de réactions d'hyperimmunité au niveau du SNC (immunoglobulines c'est-à-dire anticorps) fit pencher la balance en faveur d'une appartenance de la SEP aux maladies immunitaires.

L'idée d'utiliser les immunosuppresseurs, employés depuis quelques années déjà pour prolonger la tolérance des greffes d'organes, date du début des années 60. Aujourd'hui la SEP est une des maladies immunitaires les plus étudiées et nous avons enfin la certitude que des traitements agissant sur l'immunité peuvent influencer favorablement son évolution.

## COMMENT CONNAÎTRE UNE MALADIE : L'ÉPIDÉMIOLOGIE

### Epidémiologie générale

L'épidémiologie est une discipline médicale étudiant la distribution géographique d'une maladie en répertoriant le nombre de malades existant à une date précise (prévalence) ou le nombre de nouveaux cas observés au cours d'une année civile (incidence). Ces recherches doivent, en principe, nous renseigner sur les facteurs extérieurs, notamment infectieux ou toxiques, responsables d'une maladie.

Les études épidémiologiques de la poliomyélite antérieure aiguë (paralysie infantile) dans les années 50 à 60 avaient permis d'en attribuer la cause à un virus et finalement de mettre au point un vaccin dont l'efficacité a fait disparaître presque totalement cette maladie.

Les mêmes méthodes ont été appliquées dès cette époque à la SEP dans l'espoir d'en découvrir la cause et d'y trouver remède. Ces espoirs ont été malheureusement déçus, mais les études épidémiologiques nous ont cependant apporté certaines informations intéressantes quant à ses origines probables.

La prévalence d'une maladie s'exprime par 100.000 habitants ( $100.000 = 10^5$ ). Dans un pays donné, on considère qu'au-delà de  $50/10^5$  le risque de développer la SEP est élevé, de  $10$  à  $50/10^5$  il est moyen, et en-dessous de  $10/10^5$  il est faible. En gros, le risque est élevé dans le nord de l'Europe, des Etats-Unis et du Canada, ainsi que dans le sud de l'Australie et de la Nouvelle Zélande ; il est modéré dans le sud de l'Europe, des Etats-Unis et du Canada ainsi que le nord de l'Australie et de la Nouvelle Zélande ; il est faible en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud. La prévalence décroît donc du nord au sud dans l'hémisphère nord et du sud au nord dans l'hémisphère sud.

On admet actuellement que la prévalence dans le nord de l'Europe est d'environ  $100/10^5$  et dans le sud de  $50/10^5$ . Cependant la prévalence en Italie s'avère plus élevée : de l'ordre de  $80/10^5$ . Certaines prévalences sont parfois difficilement compréhensibles. C'est ainsi que l'île de Malte, qui n'est qu'à quelques dizaines de kilomètres de la Sicile et donc de l'Italie, et dont la population est de même origine, a une prévalence étonnamment basse ( $6/10^5$ ).

Nous ne disposons pas de renseignements précis concernant l'ancienne URSS mais des estimations réalisées d'après le nombre de cas de SEP observés chez des personnes originaires d'URSS et ayant émigré dans d'autres pays d'Europe situent cette prévalence aux environs de  $60/10^5$ .

En Amérique du Nord, le Canada a une prévalence plus élevée ( $100/10^5$ ) que celle des Etats-Unis ( $70/10^5$ ). Ceci est particulièrement frappant pour la province d'Alberta où elle a été récemment établie à  $216/10^5$  pour les hommes et  $260/10^5$  pour les femmes.

En Amérique du Sud, les prévalences sont estimées respectivement à  $50/10^5$  pour l'Argentine et  $20/10^5$  pour le Brésil, l'Equateur, le Pérou, l'Uruguay et le Vénézuéla, mais des études épidémiologiques plus précises devraient être réalisées.

En Asie, la prévalence est très faible: de 4 à  $6/10^5$  pour le Japon et la Chine. Au Moyen-Orient, elle est plus élevée en Israël ( $40/10^5$ ) que pour les pays avoisinants comme le Liban, la Syrie, l'Iran et l'Irak ( $20/10^5$ ).

En Afrique du Nord, la prévalence dans les pays qui bordent la Méditerranée (Tunisie, Maroc, Algérie, Egypte) est la même que dans l'île de Malte, soit environ  $6/10^5$ , alors que les populations sont d'origines ethniques différentes.

La SEP est pratiquement inconnue chez les Africains de race noire et une douzaine de cas seulement de SEP "probable" ont été publiés pour une population totale de plusieurs dizaines de millions de personnes. Dans les populations blanches vivant en Afrique du Sud, la prévalence est environ le cinquième ( $20/10^5$ ) de celle observée dans leurs pays d'origine (Nord de l'Europe).

En Australie et en Nouvelle Zélande où la population blanche domine, la prévalence est également plus faible qu'en Europe, de l'ordre de  $40/10^5$ . Dans les autres îles de Polynésie, la prévalence est très basse ( $2/10^5$ ).

On considère que le nombre de malades atteints de SEP dans le monde doit se situer entre un million et demi et deux millions, la majorité d'entr'eux vivant en Europe et en Amérique du Nord, c'est-à-dire dans des régions à climat tempéré et à développement socio-économique élevé.

Le facteur le plus important semble cependant être le facteur ethnique. Ces divers territoires sont occupés en effet par des populations de races différentes : l'Europe par des individus de race blanche (caucasienne) ayant ensuite migré en

Amérique du Nord et en Australie ; l'Afrique par la race noire et l'Asie par la race jaune. Il existe donc une prédisposition à développer la SEP différente en fonction de la race, nettement plus marquée dans la race blanche que dans la race jaune et surtout la race noire.

Dans la population blanche des Etats Unis, le risque de développer la SEP est significativement plus élevé chez les personnes ayant des ancêtres scandinaves, notamment suédois. Ces observations sont à l'origine de l'hypothèse selon laquelle la SEP serait apparue pendant le premier millénaire en Scandinavie pour être ensuite disséminée dans le monde en fonction des migrations des Vikings.

Il est en effet curieux de constater que la distribution géographique de la SEP coïncide avec les régions du globe envahies par les Vikings du VIII<sup>e</sup> au XI<sup>e</sup> siècle, c'est-à-dire l'Angleterre, l'Irlande, le nord du bassin méditerranéen, la Russie et même le Moyen-Orient. Il s'avère également que, dans certaines régions, la prévalence de la SEP semble liée à une ascendance Viking de leurs populations. On sait, par exemple, qu'ils ont conquis le royaume de Jérusalem aux XI<sup>e</sup> et XII<sup>e</sup> siècles et s'y sont établis. Les Arabes palestiniens, qui proviennent de cette région et qui ont migré ultérieurement au Koweït ont un taux de prévalence deux fois et demi plus élevé que celui des Arabes de souche koweïtienne pure. De même les Parsis qui vivent en Inde ont un taux de prévalence anormalement élevé pour cette région. En fait, ils constituent un groupe ethnique homogène provenant de Perse, une région qui fut également conquise par les Vikings aux VIII<sup>e</sup> et IX<sup>e</sup> siècles.

La responsabilité des Vikings dans la dissémination de la SEP dans le monde reste, bien sûr, hypothétique. Il semble cependant que leur matériel génétique, en association avec celui des populations auxquelles ils se sont mêlés ont donné naissance au cours des siècles à la susceptibilité ethnique polygénique vis-à-vis de la SEP. Seules des études génétiques moléculaires à l'échelon mondial pourraient cependant confirmer cette hypothèse.

Diverses études épidémiologiques répétées à plusieurs dizaines d'années d'intervalle dans une même région ont montré une augmentation progressive de l'incidence et/ou de la prévalence en SEP. Cette augmentation dans le temps est due en partie à un meilleur diagnostic et une meilleure organisation des soins de santé permettant de détecter plus facilement les malades, mais des études récentes montrent que la SEP est réellement plus fréquente aujourd'hui qu'autrefois.

La valeur d'une étude de prévalence ou d'incidence dépend de la qualité du diagnostic et du fait que tous les malades atteints de SEP ont bien été dépistés dans

une région donnée. La qualité du diagnostic s'est considérablement améliorée ces dernières années grâce à de nouvelles techniques radiologiques et neurophysiologiques. Les études actuelles donnent donc une meilleure idée de la prévalence ou de l'incidence de la SEP. Quant à la détection des malades, elle est d'autant plus performante que le territoire investigué est petit, parce qu'on a davantage de chances d'identifier la quasi totalité des patients. Une étude récente en Belgique sur une population limitée de 250.000 habitants, montre que la prévalence de la SEP dans ce pays est de  $90/10^5$  au moins (0.09 %).

Outre le fait qu'il est impossible d'identifier la totalité des malades, il faut rappeler qu'il est difficile d'évaluer le nombre de personnes porteuses d'anomalies biologiques et radiologiques semblables à celles rencontrées dans la SEP, mais dont le peu de manifestations cliniques ne justifie pas d'entreprendre des investigations paracliniques pour confirmer le diagnostic. Certains estiment qu'ils seraient presque aussi nombreux que les patients chez qui le diagnostic a été posé avec certitude.

Les études de la prévalence de la SEP chez des populations ayant migré dans des régions de risque différent doivent, en principe, permettre de distinguer l'importance des facteurs extérieurs par rapport à celle de la prédisposition génétique. Si, par exemple, un groupe de personnes quitte une zone de faible risque pour séjourner dans une région à très haut risque et que la prévalence n'augmente pas parmi eux, c'est que le facteur génétique l'emporte sur le facteur extérieur. L'interprétation de ce genre d'observations est cependant difficile pour diverses raisons. Cela suppose notamment que les groupes soient homogènes, ce qui n'est pas toujours le cas.

Lors de la création de l'Etat d'Israël, de nombreuses personnes juives ont migré en Moyen-Orient, dans une région de faible risque. On a constaté par la suite que les personnes ayant migré après l'âge de 15 ans conservaient la prévalence du pays d'où elles provenaient. Par contre les personnes ayant migré avant l'âge de 15 ans avaient une prévalence faible correspondant à celle observée en Israël. On en a donc conclu que la SEP était contractée avant l'âge de 15 ans.

On sait qu'il existe deux populations juives différentes, les Ashkénazes (Europe) et les Séfarades (Afrique-Asie). Or le risque de développer des maladies immunitaires, et en particulier la SEP, est plus élevé chez les juifs ashkenazes. Il s'avère que parmi les juifs ayant migré, la majorité de ceux qui l'ont fait à l'âge adulte étaient d'origine ashkénaze tandis que la majorité des enfants ayant migré étaient d'origine séfarique. Certains chercheurs contestent donc l'hypothèse selon laquelle la

SEP serait contractée avant l'âge de 15 ans.

Une nouvelle enquête épidémiologique en Israël concerne la prévalence de la SEP chez les personnes nées de générations ayant migré soit d'Europe ou d'Amérique, soit d'Afrique ou d'Asie.

La prévalence est la plus élevée chez les descendants des immigrants d'origine américaine ou européenne, ce qui souligne le rôle d'un facteur génétique. La prévalence chez les descendants des immigrants d'origine asiatique ou africaine est faible, mais supérieure cependant à celle de leurs parents. Cette observation plaide, au contraire, pour l'existence d'un facteur extérieur favorisant le développement de la SEP en Israël.

Le rôle d'un facteur extérieur ressort également d'une enquête récente en Australie qui confirme l'augmentation progressive de la prévalence du nord vers le sud. Cette différence ne peut s'expliquer en effet par un facteur génétique, la population australienne ayant partout la même origine.

Les études épidémiologiques mettent donc en évidence l'intervention de facteurs génétiques et extérieurs mais sans pouvoir préciser leur importance respective ni surtout leur nature.

Une autre observation épidémiologique est l'existence de "points chauds", de "foyers" de SEP. C'est ainsi que deux îles, les Orkney et les Shetland, ont une prévalence respectivement de 309 et 184/10<sup>5</sup>. Divers foyers ont été signalés également aux Etats-Unis, en Finlande et en Norvège. Il est difficile jusqu'à présent d'expliquer cette concentration particulièrement élevée de SEP dans un endroit précis.

Les "épidémies" de SEP posent également un problème. Depuis la deuxième guerre mondiale, on a identifié plusieurs épidémies. L'une d'entre elles, la plus spectaculaire, concerne les îles Faroe dont la population est en majorité d'origine scandinave. Avant la guerre on ne connaissait pas de cas de SEP aux îles Faroe. Après l'occupation de l'île par les troupes britanniques (1940-1944), on a constaté l'apparition de cas cliniques de SEP chez certains habitants de l'île. On a donc établi un rapport entre l'apparition de la SEP et l'occupation de l'île par les troupes britanniques. Des études épidémiologiques successives aboutissent à l'hypothèse que des soldats, porteurs du facteur extérieur responsable de la SEP mais ne présentant aucun signe clinique, ont transmis ce facteur aux habitants des îles Faroe âgés de 11 à 45 ans après un contact d'au moins deux ans. La majeure partie des habitants "contaminés" n'ont pas développé de signe clinique mais quelques-uns, âgés de 11 à

45 ans, ont développé la SEP et constitué la première épidémie (1942-1945). Parmi eux, ceux qui avaient de 13 à 26 ans ont transmis à leur tour le facteur contagieux à d'autres habitants âgés de 11 à 45 ans, au sein desquels s'est développée une deuxième épidémie (1952-1963). Le même processus s'est alors répété donnant lieu à une troisième (1964-1975) et une quatrième épidémie (1980-1991). Il semblerait donc que la maladie puisse être transmise par des personnes non symptomatiques âgées de 13 à 26 ans, après un contact d'au moins deux ans. On en a également déduit que l'âge à partir duquel un individu devient susceptible d'être contaminé est de 11 ans. A noter que chaque vague d'épidémie est moins importante que la précédente.

Malheureusement, malgré de nombreuses recherches il n'a pas été possible jusqu'à présent de tirer des conclusions valables quant au facteur extérieur responsable de cette contamination et susceptible de transmettre la SEP. Incidemment certains ont suggéré que celle-ci pouvait se faire par des transfusions sanguines, mais des études statistiques n'ont pas confirmé cette hypothèse.

Une autre épidémie concerne l'Islande, également occupée par les troupes britanniques pendant la dernière guerre mondiale et où, pendant et immédiatement après cette occupation, l'incidence de la SEP a été doublée, pour revenir à son taux normal par la suite.

Une épidémie a également été signalée dans une toute autre région, l'île de Key West dans le sud de la Floride. Entre 1972 et 1986, 30 nouveaux cas de SEP ont été rapportés dans cette région à faible incidence. Cette épidémie s'est terminée brusquement en 1986. A cette occasion des mesures ont été prises pour améliorer un environnement jusqu'alors peu salubre. Une enquête menée en 1992 conclut que le facteur extérieur responsable est vraisemblablement un virus (celui de la varicelle de préférence à celui de la rougeole) disséminé par les oiseaux sauvages, particulièrement les mouettes.

## **Etudes familiales**

On sait depuis Charcot que lorsqu'il existe un malade SEP dans une famille, il n'est pas exceptionnel de trouver d'autres personnes également atteintes. On a prêté une attention toute particulière ces derniers temps à ce problème car l'étude de ces cas peut nous apporter des informations intéressantes sur la cause de la maladie. Ces observations portent donc sur des familles où existent plusieurs cas de SEP (familles multiplex) et sur des paires de jumeaux dont l'un au moins est atteint.

La comparaison des taux de concordance (c'est-à-dire la mesure dans laquelle si l'un des jumeaux est atteint, l'autre l'est également) entre les vrais (homozygotes) et les faux (hétérozygotes) jumeaux donne une idée de l'influence des facteurs génétiques dans l'apparition de la maladie. Les vrais jumeaux partagent en effet la totalité de leur patrimoine génétique tandis que les faux jumeaux n'ont en commun que la moitié, tout comme des frères et soeurs.

L'étude des taux de concordance entre des faux jumeaux ou entre les divers membres d'une famille nous informe davantage sur l'importance des facteurs d'environnement et des facteurs non héréditaires.

## **Les jumeaux**

Ces recherches ont pris une valeur toute particulière depuis que l'on dispose de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Cet examen, en effet, permet de détecter les "porteurs sains", c'est-à-dire des personnes qui présentent des plaques visibles à l'IRM mais qui n'ont jamais eu de troubles cliniques. Ces personnes sont porteuses de la maladie sans l'exprimer.

Ces études ont débuté il y a une dizaine d'années et dans la statistique la plus récente, les patients ont plus de 50 ans, c'est-à-dire un âge au-delà duquel il est peu probable que la maladie n'ait pas encore eu le temps de se développer. Il en ressort que sur 100 paires de vrais jumeaux dont l'un a la SEP, dans 30 cas l'autre l'a également. Pour les faux jumeaux par contre, la concordance n'est que de 4 %, c'est-à-dire voisine du risque familial (5 %). Cette étude confirme ce que les travaux précédents avaient mis en évidence, à l'exception d'une enquête française dans laquelle le risque chez les vrais jumeaux n'est pas supérieur à celui des faux jumeaux ni d'une famille SEP.

Il est difficile d'expliquer cette discordance entre les résultats scandinaves, américains ou canadiens et ceux de l'étude française. L'hypothèse actuelle serait qu'en France l'influence des facteurs génétiques est moins importante que celle des facteurs extérieurs ou que cette discordance est due à une méthodologie différente.

On admet actuellement que la différence de susceptibilité à développer la maladie entre les jumeaux monozygotes d'une part et les jumeaux dizygotes ou les membres d'une même famille d'autre part, est significative et permet d'affirmer que le facteur génétique joue un rôle important.

Lorsque des jumeaux ont tous deux la SEP, ils ont tendance à commencer la maladie au même âge, ce qui semble indiquer que l'âge de début de la maladie est partiellement sous contrôle génétique. Par contre, les observations de frères et soeurs non jumeaux ayant tous deux débuté la maladie au même âge, reflètent l'intervention possible d'un facteur extérieur.

## **Le risque familial**

Les patients atteints de SEP s'inquiètent fréquemment du risque couru par les membres de la famille proche, spécialement leurs enfants ou leurs frères et soeurs. Environ 10 à 15 % des patients ayant la SEP connaissent en effet un autre cas dans leur famille proche.

Les études de familles multiplex ont montré que le risque de développer la maladie y est plus élevé que dans la population générale où le risque est estimé à 0.1 % dans notre pays (forme sporadique).

S'il s'agit d'une malade, le risque le plus élevé concerne sa fille ou sa soeur et il se situe aux environs de 5 %, c'est-à-dire 50 fois plus élevé que dans la population.

S'il s'agit d'un malade, le plus grand risque concerne également sa fille (5 %) ou son frère (4 %). Cependant, même multiplié par 50, ce risque reste relativement faible puisqu'il multiplie un pourcentage de départ déjà très bas dans une population globale.

Pour le reste des membres de la famille, le risque se situe entre 2 et 3 %. Il faut enfin tenir compte des personnes porteuses de la maladie qui ne présentent pas de symptômes, détectées par l'IRM, qui permet d'en découvrir environ 10 % parmi les membres de la famille apparemment non touchés.

A signaler que dans une famille, contrairement à ce qui avait été suggéré autrefois, l'ordre des naissances n'influence pas le risque de développer la SEP, autrement dit ce risque est le même pour les enfants plus âgés que pour les plus jeunes.

Les formes familiales ne présentent pas de caractéristiques cliniques particulières. L'âge de début, les formes rémittentes ou progressives, la fréquence des poussées, etc... ne diffèrent pas des formes sporadiques.

## **Les formes conjugales**

Les formes conjugales, c'est-à-dire les couples où l'homme et la femme ont tous deux développé la SEP après le mariage, sont très rares. Le suivi de ces personnes et de leur famille peut apporter des renseignements intéressants concernant les causes de la maladie parce que leurs enfants partagent à la fois le même patrimoine génétique et le même environnement. Une enquête vient de montrer que le risque de développer la SEP chez les enfants issus de formes conjugales est plus élevé (6,8 %) que dans les formes familiales (5 %). Des analyses détaillées permettent de conclure que ce risque résulte essentiellement d'un facteur génétique transmis à part égale par les parents et de façon homogène. Aucun argument ne permet d'incriminer l'intervention d'un facteur extérieur. Incidemment, le risque de présenter une SEP pour un enfant adopté dès son jeune âge dans une famille où l'un des parents est atteint de SEP, n'est pas plus important que celui observé dans une population normale.

## **Incidence selon le sexe**

Les études épidémiologiques montrent que, dans tous les pays où elle existe, la SEP est plus fréquente chez les femmes. On observe de légères différences entre certains pays, la proportion "Femmes/Hommes" (F/H) est la plus élevée en Nouvelle Zélande (F/H : 2,5/1) et la plus basse en Europe (F/H : 1,5/1). On admet que le rapport moyen est de 2/1.

Dans une étude portant sur des familles où à la fois un parent et un enfant ont la SEP, on a noté que la concordance la plus fréquente était mère-fille, ensuite père-fille, mère-fils et exceptionnellement père-fils. Il existe donc une transmission préférentielle chez les filles et le rapport F/H parmi les descendants de parents-enfants concordants est plus élevé (4.4/1) que chez les parents (2,4/1). De même dans les études de jumeaux, les paires de sexe féminin sont plus fréquentes.

Très curieusement, on a constaté que les hommes atteints de SEP ont davantage de filles. Cette tendance semble bien liée à la maladie puisqu'elle ne s'observe qu'après son début, et pas avant. Un taux élevé de testostérone étant connu comme favorisant la naissance de mâles chez les mammifères, on a émis l'hypothèse que les stress psychologiques, provoqués par la maladie, entraîneraient une réduction du taux de cette hormone chez l'homme et donc une descendance mâle plus faible.

Le déséquilibre de répartition de la SEP entre les sexes reste inexpliqué jusqu'à

présent. Une chose est certaine cependant, c'est que sa transmission n'est pas liée aux chromosomes sexuels. On pense plutôt que les chromosomes contrôlant la transmission de la reconnaissance du soi et du non-soi (complexe majeur d'histocompatibilité "CMH" ou HLA en anglais) sont davantage responsables. De nombreuses affections en effet, notamment les maladies auto-immunes, sont associées à certains groupes HLA. C'est ainsi que les groupes HLA A, B et C (dits classe I) s'observent surtout dans les maladies immunitaires plus fréquentes chez l'homme (arthrite ankylosante par exemple) et le groupe D (dit classe II) dans celles observées plus souvent chez la femme (myasthénie, SEP, etc...).

Dans nos populations le groupe HLA-DR2 (classe II), spécifiquement responsable de la programmation du système immunitaire, est plus souvent représenté chez les femmes en général et les patients atteints de SEP en particulier, ce qui suggère que ce groupe pourrait être un facteur de prédisposition.

D'autre part, dans une population normale, les réactions immunitaires sont plus marquées chez la femme et caractérisées par une réponse plus rapide, plus longue et plus importante. On vient de découvrir par exemple que la production d'un des médiateurs chimiques responsable d'un état d'hyperimmunité (interféron-gamma) est toujours plus élevée chez la femme.

L'épidémiologie nous a donc appris que la SEP est une maladie survenant chez des personnes génétiquement prédisposées, mises en contact avec un facteur extérieur probablement infectieux. Elle partage avec les maladies immunitaires neurologiques la notion d'une influence génétique dans leur développement, ce qui n'est pas le cas pour les affections dégénératives, comme le Parkinson, où le risque n'est pas plus élevé chez les jumeaux homozygotes.

Pour comprendre les principaux facteurs dont la convergence fait qu'une personne développe la SEP, il faut donc rappeler comment se constitue notre patrimoine génétique et ce qu'est l'immunité.

## LA TRANSMISSION DE L'HEREDITE

### Comment se fait-elle ?

Nous savons que l'expérience clinique et les recherches épidémiologiques ont clairement mis en évidence l'existence d'une prédisposition individuelle et, dans une faible mesure, familiale à développer la SEP. Même s'il ne s'agit pas d'une affection héréditaire au sens propre, les bases de cette prédisposition doivent se retrouver dans l'information génétique propre à chaque individu. Il est donc utile de résumer comment se constitue ce patrimoine génétique.

Lors de la fécondation, les parents transmettent à l'enfant une série d'informations biologiques gouvernant les "caractères" (couleur des yeux par exemple) transmissibles d'une génération à l'autre. On appelle "gène" l'unité d'information correspondant à un caractère et l'ensemble des gènes d'un individu est désigné sous le nom de "génom".

On savait depuis longtemps que le message génétique était localisé dans le noyau de l'oeuf fécondé. Vers 1930, il fut possible d'en extraire une substance visqueuse identifiée comme étant l'acide désoxyribonucléique (ADN). En 1962, J. Watson et F. Crick reçurent le prix Nobel pour avoir proposé dès 1953 la représentation dans l'espace d'une molécule d'ADN, connue sous le nom de structure en double hélice.

Il s'agit en effet de deux filaments (brins), chacun se présentant comme un collier dont les perles sont des molécules élémentaires appelées "nucléotides". Elles sont constituées par l'assemblage d'un acide (acide phosphorique), d'un sucre (desoxyribose) et d'une base choisie parmi quatre possibles (Adenine, Thymine, Cytosine et Guanine). Il est donc étonnant de constater que toute l'information génétique, d'une complexité inouïe, est écrite à partir d'un alphabet de quatre lettres seulement (A, T, C, G).

Les deux filaments sont connectés l'un à l'autre par des barreaux, comme une échelle. Les montants de l'échelle sont représentés par une alternance d'acides et de sucres tandis que les bases s'apparient pour former les barreaux selon un schéma strictement obligatoire : A avec T et C avec G. C'est la torsion sur elle-même de cette échelle ainsi constituée, qui donne l'aspect hélicoïdal de l'ADN.

La molécule d'ADN est la plus volumineuse du monde vivant. Chez les êtres inférieurs elle est d'un seul tenant, mais chez l'homme elle est divisée en plusieurs fragments qui, mis bout à bout, atteindraient une longueur de deux mètres. Si toute l'ADN était utilisée, elle pourrait encoder 2 millions de gènes. En réalité la majeure partie de cette molécule est composée de courtes séquences d'acides aminés (7 à 8) qui se répètent très souvent sur toute la longueur de la molécule. On les appelle "satellites" et ne semblent pas avoir de fonction précise. Par contre, ils sont très utiles parce que facilement identifiables à cause de leur petite taille (microsatellites). Lorsqu'ils sont situés à proximité d'un gène, ils permettent de le repérer indirectement. Dans le cadre du projet de l'étude du génome humain aux Etats-Unis, 4.000 microsatellites ont déjà été décrits et mis en corrélation avec de nombreux gènes situés sur l'ensemble des chromosomes. D'autres séquences plus complexes se répètent quelquefois sans que nous leur connaissions de rôle particulier.

Ainsi donc une très grande partie de l'ADN se semble pas avoir de fonction. On a appliqué récemment à l'ADN des tests linguistiques semblables à ceux utilisés pour l'analyse statistique de l'organisation des différents modes de langage. Les résultats montrent que la répartition des acides aminés dans la partie qui ne code pas de protéines, ne se fait pas au hasard mais est bien hiérarchisée, contrairement aux régions où sont situés les gènes responsables de la synthèse des protéines. Ce mode d'organisation hiérarchique est commun aux diverses formes de langage, alors que l'information transmise par codes est extrêmement simple, non grammaticale. Il se pourrait donc que cette partie encore mystérieuse de l'ADN transmette également des informations mais de façon très complexe et sans que nous sachions encore lesquelles. Les fragments de l'ADN qui restent comportent des séquences qui ne se répètent jamais, et qui constituent le support des gènes. Elles sont très longues et responsables chacune de la synthèse d'une seule protéine bien particulière. Ces séquences "uniques" peuvent fabriquer de 50.000 à 200.000 protéines différentes.

Dans une cellule au repos, l'ADN n'est pas visible au microscope, mais pendant la division cellulaire les divers fragments se condensent de façon extraordinaire et s'observent sous la forme de "chromosomes". Dans chaque cellule de l'homme, il existe 23 paires soit 46 chromosomes, dont la dernière détermine le sexe (XX pour la femme et XY pour l'homme). On dit que ces cellules sont "diploïdes".

Un chromosome se présente sous forme de deux bâtonnets parallèles (chromatides) constitués chacun de la même molécule d'ADN. Les chromatides sont accolés sur une très courte distance (centromère) donnant à l'ensemble l'aspect d'un X dont les bras sont de longueur variable. A noter que les deux chromatides d'un chromosome portent les mêmes gènes puisqu'ils sont constitués d'une même

molécule d'ADN. Chacun des chromosomes présente au microscope un aspect particulier, ce qui permet de les numéroter selon une convention internationale (1 à 22 chez l'homme).

La transmission de l'information génétique d'une génération à l'autre se fait au moment de la fécondation. L'ovule et le spermatozoïde ne contiennent chacun que 23 chromosomes (cellules haploïdes) dont le chromosome sexuel X pour l'ovule et soit X soit Y pour le spermatozoïde. C'est donc lui, on le sait, qui détermine le sexe.

L'ovule fécondé par la pénétration d'un spermatozoïde contient cette fois  $2 \times 23$  chromosomes, c'est-à-dire 23 paires (1 à 22, la dernière étant soit XX soit XY).

Chaque cellule diploïde contient un chromosome d'origine maternelle et un d'origine paternelle, qui forment les paires de chromosomes "homologues". De ce fait, pour chaque caractère phénotypique la cellule possède deux gènes (dits "allèles") en provenance l'un du père, l'autre de la mère.

Cette répartition des chromosomes fait intervenir le hasard à deux reprises.

Nous avons vu que les gamètes (ovule ou spermatozoïde) sont haploïdes mais ils proviennent de cellules souches diploïdes. Dans un processus de division, de multiplication cellulaire normale, la nature reconstitue toujours des cellules diploïdes. Par contre, pour les gamètes, un processus de division particulier (meiose) donne naissance à des cellules haploïdes, ne possédant qu'une moitié du patrimoine génétique, c'est-à-dire l'un ou l'autre des chromosomes de chacune des paires. Cette répartition se fait au hasard et le nombre de combinaisons chromosomiques possibles est d'autant plus élevé que le nombre de ces chromosomes de l'espèce est lui-même élevé.

Le hasard intervient ensuite au moment de la fécondation car c'est lui qui fait que tel spermatozoïde et non tel autre entre dans l'ovule.

Ce "brassage interchromosomique" fait que si deux parents peuvent produire en théorie chacun quatre types de gamètes différents, cette probabilité sera portée au carré lors de la fécondation. Cela fait donc seize patrimoines génétiques potentiels, dont le choix final dépend essentiellement du hasard.

Outre le brassage interchromosomique, il existe également un brassage "intrachromosomique". Il s'effectue lors de la meiose, au moment où les chromosomes de chaque paire (l'un hérité de la mère, l'autre du père) se rapprochent

et s'accrochent sur toute leur longueur pour se séparer ensuite. Au moment de cette séparation, il peut y avoir des échanges de segments de chromatides entre eux qui se font également au hasard. Ce phénomène est appelé "translocation" en français et "crossing over" en anglais. Ceci implique également que le chromosome hérité de la mère peut comporter l'un ou l'autre segment provenant du chromosome paternel par translocation. Ce phénomène pouvant se produire à chaque génération, complique parfois l'interprétation des analyses génétiques familiales.

On voit donc combien le hasard conditionne ce que nous sommes et combien chaque individu peut être différent d'un autre. On comprend aussi pourquoi certains biologistes sont tellement fascinés par le hasard. On comprend enfin pourquoi la SEP, même s'il existe une prédisposition génétique, est relativement rare, survenant au hasard dans nos populations, ce qui répond à la question fréquemment posée par les malades : pourquoi moi et pas un autre ?

Le patrimoine génétique constitué pour la première fois dans l'ovule doit ensuite être transmis à chacune des cellules dont la multiplication innombrable aboutit à la formation d'un être vivant particulier. Ceci est possible grâce au fait que l'ADN, support de toute l'information génétique, est capable de se répliquer. Pour ce faire, la molécule d'ADN se divise dans le sens de la longueur au niveau des liaisons A-T et C-G, comme une fermeture éclair ou comme une échelle dont les barreaux se briseraient successivement par le milieu du premier jusqu'au dernier. Chacun des montants de l'échelle reconstitue ensuite une réplique exacte de la partie manquante à partir de molécules d'acides, de sucres et des quatre bases fondamentales, présentes dans le noyau. Ceci est possible grâce au fait que les quatre lettres de l'alphabet génétique ne peuvent s'apparier que selon le schéma A-T et C-G.

Ensuite chaque chromosome se reconstitue par réunion de deux chromatides et comme celles-ci ont été multipliées par deux, le noyau à ce moment contient deux fois l'information héréditaire de l'espèce, soit 92 chromosomes (2 x 23 paires). Les doubles paires de chromosomes se séparent et se dirigent ensuite vers les deux extrémités du noyau dont la membrane disparaît. La cellule se divise alors en deux parties contenant chacune les 23 paires de chromosomes autour desquelles se reforme un nouveau noyau. Les deux premières cellules ainsi formées contiennent donc exactement la même information génétique et ce processus se reproduit à chaque division cellulaire.

Ce qui différencie un individu d'un autre, c'est l'expression des innombrables caractères transmis par les chromosomes, dont le résultat global constitue le "phénotype" d'une personne. Ce phénotype concerne tous les aspects de l'organisme,

non seulement son aspect extérieur, mais également le fonctionnement des divers organes, de ses mécanismes de défense, sa prédisposition à certaines maladies, etc... La transmission des messages entre l'information génétique et la réalisation du phénotype se fait exclusivement par des protéines.

Les protéines représentent plus de la moitié des constituants d'une cellule et elles jouent un rôle capital dans l'organisation d'un être vivant. Malgré leur énorme diversité, elles sont construites à partir de 20 "briques" seulement, 20 acides aminés.

La fabrication d'une protéine est toujours gouvernée par des instructions provenant d'un gène. On sait que l'alphabet génétique ne comporte que 4 lettres et si chacune est prise isolément, il se pose un problème pour composer 20 mots différents à partir de 4 lettres. C'est ici qu'intervient le "code génétique", basé sur l'association de trois lettres (codon) donnant 64 combinaisons différentes ( $4 \times 4 \times 4$ ), c'est-à-dire beaucoup plus qu'il ne faut pour désigner les 20 acides aminés. Il est curieux d'observer que ce code génétique est commun à tous les êtres vivants, chez les végétaux comme chez les animaux.

Les molécules de protéines sont assemblées dans le cytoplasme cellulaire selon un plan de fabrication stocké dans les gènes correspondants. La transmission des ordres se fait par un messenger, l'acide ribonucléique messenger (ARN-m), qui est une copie très condensée de l'information génétique, ne contenant que les ordres indispensables.

La nature commence en effet par faire une copie identique de l'ADN du gène impliqué (ARN-prémessenger) grâce à un enzyme important, la polymérase, utilisée aujourd'hui par les chercheurs pour réaliser des copies artificielles de certaines régions de l'ADN. L'ARN-prémessenger subit ensuite des coupures et des collages. Ce processus a pour but de ne garder que les ordres à transmettre (exons) en éliminant les autres (introns) et à les redispser (réarrangement) bout-à-bout dans une molécule d'ARN-m. Etant donné que près de 90 % de l'information du gène initial a été écartée, l'ARN-m est une molécule beaucoup plus petite que l'ADN initial.

Chez un même individu il peut exister de petites variations dans le "réarrangement", ce qui explique que chez les jumeaux homozygotes, ayant exactement le même matériel génétique au départ, ce réarrangement peut ne pas se faire de façon identique entraînant des différences entre eux au stade de la transmission et de l'expression de l'information. C'est sans doute pour cela que chez des jumeaux homozygotes si l'un est atteint de SEP, l'autre ne l'est pas nécessairement. Cette "concordance" n'est en effet que de 50 %.

L'ARN-m quitte le noyau, pénètre dans le cytoplasme et entre en contact avec les ateliers de fabrication (ribosomes). Ces ribosomes sont de merveilleuses petites machines qui se déplacent le long du filament d'ARN-m, lisant les nucléotides successifs trois par trois (codons) et en fonction du message, choisissent tel ou tel acide aminé pour les enfilet les uns derrière les autres. Contrairement à l'ADN et l'ARN-m, les filaments de protéines se mettent en pelote pour former des molécules présentant des formes diverses. Elles sont ensuite transférées dans les organes auxquels elles sont destinées et y subissent des modifications spécifiques à leurs fonctions. La configuration dans l'espace d'une protéine est aussi importante que sa composition en acides aminés pour lui permettre d'exercer son activité biologique.

La transmission des caractères héréditaires est donc basée sur l'existence de gènes (contenant toute l'information à transmettre) et de nombreuses protéines qui, en fonction de leur forme et de leur composition chimique, construisent les diverses composantes du corps, donnent à chacune un caractère particulier, et en règlent le bon fonctionnement. Une anomalie d'un gène ou d'une seule protéine, peut entraîner ce que l'on appelle une maladie génétique.

### **Les maladies génétiques**

Les maladies génétiques concernent environ un pour cent de la population. Plus de trois mille ont déjà été recensées parmi lesquelles environ cinq cents concernent le système nerveux. Certaines, comme la myopathie ou la maladie de Huntington sont déterminées par un seul gène, un seul "locus morbide". Ces loci morbides uniques sont relativement faciles à identifier et on peut construire des sondes moléculaires, véritables "marqueurs" de la maladie permettant d'en faire le dépistage (conseil génétique). Enfin, ce sont également les maladies pour lesquelles il sera plus facile de corriger l'anomalie par les techniques de thérapie génétique dont certaines viennent d'être appliquées chez l'homme.

Malheureusement, la plupart des affections génétiques, dont la SEP, résultent d'anomalies intéressant plusieurs gènes (multigéniques) appelées maladies à hérédité complexe, et de plus, elles doivent souvent être déclenchées par des facteurs extérieurs (multifactorielles).

L'anomalie d'un gène résulte le plus souvent d'une mutation, c'est-à-dire d'un changement spontané dans la séquence de certaines de ses bases (nucléotides). Il en résulte une modification de la qualité ou de la quantité de la protéine dont il

programme la fabrication et qui est responsable du bon fonctionnement de tel ou tel mécanisme biologique.

## **Mutations**

Ces mutations n'entraînent pas nécessairement des "maladies génétiques" mais peuvent apporter une protection vis-à-vis de certains facteurs extérieurs toxiques ou infectieux. C'est ainsi que certaines mutations survenues dans les gènes responsables du complexe HLA dans les populations du nord de l'Europe ont protégé leurs porteurs contre la peste. Par la force des choses, les survivants ont été sélectionnés naturellement et leur descendance montre une fréquence plus élevée de cette mutation que dans d'autres populations du globe. C'est ce qu'on appelle le déséquilibre d'association (linkage disequilibrium). Une sélection similaire s'est faite au cours des siècles chez les Hollandais des îles Surinames pour une mutation qui les protégeait contre la typhoïde.

Une mutation favorable au début, peut donner lieu à des états pathologiques de nombreux siècles plus tard si les conditions de vie se modifient. C'est ainsi que certaines mutations survenues chez nos ancêtres chasseurs et agriculteurs leur permettaient de maintenir une tension artérielle normale ainsi que des concentrations minimales de glucose et de cholestérol dans le sang alors que la nourriture était rare à cette époque. Nous faisons partie de leurs descendants "sélectionnés" pour cette capacité de vivre avec une alimentation modérée. Certains ont donc émis l'hypothèse que nos organismes répondent à l'abus de sucre, de graisses et de sel si répandu dans nos populations par une fréquence élevée de diabète, d'hypercholestérolémie et d'hypertension artérielle.

## **La localisation des gènes**

Pour localiser une anomalie génétique responsable d'une maladie, une première méthode consiste à observer les chromosomes au microscope et d'y déceler éventuellement une malformation.

Le premier pas consiste à les isoler à partir d'une cellule, le plus souvent un globule blanc (leucocyte). Ces leucocytes sont mis en culture pendant 3 jours, puis on ajoute au milieu un poison (colchicine) qui bloque le processus de division cellulaire au moment où les 23 chromosomes sont bien visibles. On fait alors "gonfler" les cellules pour mieux individualiser les chromosomes et elles sont étalées sur une lame

de verre. Après coloration, les chromosomes sont photographiés. Chacun d'eux est découpé sur le film et rangé suivant une classification internationale. Cette présentation des 22 paires de chromosomes identiques (autosomes) et du chromosome sexuel (gonosome) s'appelle un "caryotype".

Dans certaines maladies, l'anomalie chromosomique est tellement importante qu'elle se voit au microscope. La plus évidente est la présence d'un chromosome supplémentaire. Alors que les chromosomes vont par deux, on observe un troisième provenant de la non-dysjonction d'une des paires au moment de la division cellulaire. Cette anomalie s'appelle "trisomie". Elle peut concerner l'un ou l'autre autosome et le plus souvent n'est pas viable. La plus connue est la trisomie du chromosome 21 (trisomie 21) qui entraîne le mongolisme.

La myopathie de Duchenne, liée au chromosome X, se caractérise par une anomalie beaucoup plus discrète : l'absence d'une petite partie du chromosome (bande) à son extrémité supérieure.

Dans la SEP, les études des caryotypes de nombreux malades ont rapidement montré qu'il n'existait pas d'anomalie chromosomiale visible. Il faut donc recourir à des méthodes plus complexes : les techniques de génétique moléculaire.

Les progrès récents des techniques de la génétique moléculaire ont accru nos possibilités de localiser les gènes liés à l'existence de certaines affections. Dans la méthode dite de "génétique classique", on identifie la protéine responsable de la maladie et on recherche dans le génome la région de l'ADN qui programme sa fabrication. Dans la "génétique inverse", on localise le chromosome porteur de l'anomalie, on identifie le gène et on en déduit la nature de la protéine responsable.

Pour trouver le chromosome pathologique, des cellules sont mises en culture, bloquées dans leur division au moment où les chromosomes sont bien individualisés, et soumises ensuite à un "choc" biochimique qui les fait éclater. Les chromosomes sont recueillis dans une solution, et colorés avec une substance fluorescente de façon spécifique en fonction des couples des bases nucléotides A-T ou G-C. Au cours de leur passage dans une fine tubulure, un rayon laser permet de les identifier grâce à leur fluorescence spécifique et de les séparer.

Le chromosome, c'est-à-dire un morceau de la molécule d'ADN qui dans sa totalité constitue notre génome, est ensuite coupé en petits fragments grâce à des ciseaux biochimiques appelés "enzymes de restriction". Ceux-ci coupent l'ADN chaque fois qu'ils rencontrent une certaine séquence et aucun segment n'a la même

taille. Il faut également signaler que, au cours de l'évolution, les régions qui entourent les gènes subissent fréquemment des mutations qui n'affectent qu'une des paires du chromosome. Il arrive donc que les deux paires, ayant un nombre de séquences différent, ont par le fait même, une longueur différente. Ce phénomène particulier porte le nom de "polymorphisme de longueur des fragments de restriction" (RFLP en anglais). Ces anomalies permettent parfois de détecter une coïncidence entre une maladie monogénique, donc liée à une seule des paires du chromosome si elle est associée à un site de polymorphisme. Celui-ci résulte de mutations ne concernant que de courtes séquences facilement repérables.

L'ensemble des fragments est déposé sur une lame recouverte d'un gel et soumis à un champ électrique (électrophorèse). Ils se mobilisent et se rangent en fonction de leur taille, donnant après coloration une image caractérisée par une colonne de bandes noires à intervalles irréguliers. Chaque bande a ses propres caractéristiques de migration, ce qui permet de la retrouver toujours à la même place et de l'identifier.

Pour localiser la bande, c'est-à-dire le fragment du chromosome où se situe l'anomalie génétique, on compare les électrophorèses d'un chromosome provenant de plusieurs personnes porteuses de la maladie, avec celles du même chromosome prélevé chez des personnes saines. Une bande occupant la même position chez tous les malades mais dont on ne retrouve jamais l'équivalent chez des individus sains contient l'anomalie chromosomique. Cette opération devant être répétée pour chacun des 23 chromosomes, on imagine que si le principe paraît simple, sa réalisation demande un travail long et fastidieux.

Une autre méthode est basée sur la "cartographie génétique" c'est-à-dire l'analyse des distances entre diverses régions d'un chromosome porteuses d'un gène (locus) et appréciée en terme de "distance génétique".

Il faut rappeler qu'au tout début des processus de la division cellulaire, les paires de chromosomes se rapprochent et s'accolent, pour se séparer ensuite. Au moment de cette séparation, il peut y avoir échange de matériel génétique entre les deux chromosomes, ce phénomène étant appelé recombinaison ou translocation (crossing-over). Ces recombinaisons se font au hasard mais plus leurs régions (loci) sont proches l'une de l'autre sur un chromosome, moins elles ont de chance de s'échanger. La distance entre deux loci est donc directement proportionnelle à la fréquence des recombinaisons.

Les distances génétiques sont déterminées par un calcul statistique programmé par ordinateur. Il consiste à tester dans une famille, si la maladie et un marqueur

particulier sont transmis de façon indépendante ou non, autrement dit s'il existe une liaison entre la maladie et une certaine fraction de recombinaison (Lod score). L'efficacité de cette technique dépend des caractères génétiques de la maladie et de la possibilité de disposer de familles où existent de nombreux individus porteurs du gène. La myopathie de Duchenne dont on savait déjà que le gène responsable se trouvait sur le chromosome X, fut la première affection neuro-musculaire étudiée avec cette technique.

Les techniques récentes de génétique moléculaire permettent de préciser davantage encore la localisation du locus responsable sur l'ADN. On sait que les enzymes de restriction sont capables non seulement de couper en divers fragments le génome dans sa totalité, mais aussi un seul chromosome ou même une partie de chromosome. A partir de ces fragments on a donc constitué une "bibliothèque génétique", c'est-à-dire une série de séquences spécifiques d'ADN contenant une information génétique. Des segments ainsi isolés sont insérés dans une bactérie où ils se multiplient. Ils sont ensuite conservés pour une utilisation ultérieure.

On peut aussi constituer une bibliothèque génétique à partir de "DNA complémentaire", c'est-à-dire à partir de RNA messenger prélevé dans un tissu où le gène recherché est exprimé. Le RNA-m, on le sait, reproduit fidèlement les séquences du DNA indispensables à la synthèse des protéines. Cette méthode facile à énoncer, est techniquement longue et difficile.

Les sondes moléculaires sont des fragments de DNA sous forme de simple brins choisis au hasard dans une bibliothèque génétique. Ces sondes sont "marquées" par un produit radioactif qui permet de les identifier sur une plaque radiographique. Elles sont mises en contact avec un fragment de chromosome dont on veut déterminer les séquences. Si les séquences qui les composent correspondent à celles d'une certaine région d'un fragment de restriction du chromosome, elles le "reconnaissent", s'y fixent et permettent ainsi, en autoradiographie, de voir sur quelle bande cette séquence particulière se trouve. Cette technique, appelée "hybridation" est fastidieuse, car elle équivaut à essayer des centaines de trousseaux de clefs pour tenter d'ouvrir une serrure. A noter qu'elle peut être appliquée sur des coupes microscopiques de tissus humains, permettant ainsi de localiser avec grande précision le RNA-m responsable de la synthèse de la protéine que l'on veut étudier.

Si l'on connaît la protéine responsable de la pathologie (la dystrophine dans la myopathie de Duchenne par exemple), les sondes de DNA complémentaires préparées à partir du RNA-m codant la protéine sont très précises et permettent de localiser le gène lui-même, plutôt qu'un fragment de restriction situé à proximité. Ces

sondes sont déjà d'application dans le diagnostic prénatal de certaines affections génétiques.

Ces techniques sont encore facilitées par l'utilisation de "microsondes" moléculaires, constituées d'une séquence de quelques bases seulement (20 en moyenne), suffisante pour repérer un fragment de DNA. Il en est ainsi notamment en médecine légale pour établir la cartographie des minisatellites du DNA d'un individu présumé coupable pour la comparer à celle obtenue à partir de fragments de tissu ou de sang suspectés lui appartenir. Les minisatellites sont en effet de très courtes séquences répétitives, particulières à chaque individu, qui peuvent être visualisées simultanément sur toute la longueur de l'ADN sur une seule plaque photographique.

La réaction en chaîne par la polymérase (PCR en anglais) est une technique permettant de reproduire l'ADN en laboratoire en grande quantité et en très peu de temps. C'est probablement le plus grand progrès en technique biologique depuis vingt ans. Le principe est simple mais n'est devenu applicable que depuis la mise au point de polymérase résistante à la chaleur et d'appareils permettant de chauffer puis de reproduire l'ADN de façon cyclique. On sait en effet que l'ADN chauffé se divise spontanément en deux brins par rupture des barreaux de l'échelle, mais que lors du refroidissement les deux brins s'assemblent à nouveau.

Le principe est donc d'ajouter de la polymérase résistante à la chaleur à de l'ADN et de chauffer l'ensemble. Un peu avant la température d'ébullition, les brins de chaque molécule d'ADN se séparent. La polymérase intervient alors pour permettre la synthèse de deux nouveaux brins, strictement semblables aux deux brins initiaux. Le milieu contient donc à ce moment quatre brins, qui lors du refroidissement vont se recombinaison pour former cette fois deux molécules d'ADN. L'appareil porte à nouveau le milieu presque à ébullition puis le refroidit et à chaque cycle le nombre de molécules d'ADN est doublé, donnant ainsi une multiplication successive (2, 4, 8, 16, etc...) de l'ADN. Cette technique est complexe en réalité mais elle peut être acquise en quelques semaines dans un laboratoire de biologie bien entraîné. Elle a donc connu un grand succès et est déjà d'usage courant en médecine pour détecter de très faibles quantités d'antigènes et permettre un diagnostic d'infection par un micro-organisme, même en dehors de tout signe clinique. Elle permet également l'analyse de l'ADN à partir d'une seule cellule (spermatozoïde par exemple) ou d'un fragment de cheveu. Elle facilite les conseils génétiques en permettant de mettre rapidement en évidence des mutations nouvelles ou déjà connues.

Toutes ces techniques sont actuellement appliquées pour localiser les gènes

responsables de la synthèse des protéines anormales, à la base de la physiopathologie de certaines maladies. Dans la SEP elles sont utilisées dans l'espoir de mettre en évidence les gènes responsables des anomalies immunitaires observées au niveau de certains récepteurs cellulaires ou de médiateurs chimiques. Malheureusement elles ne sont pas infaillibles et des problèmes techniques peuvent donner de faux résultats. Ceci explique que les observations faites dans ce domaine par divers laboratoires sont souvent discordantes jusqu'à présent.

### **Un espoir : la greffe de gènes**

Le fait de connaître le ou les gènes responsables d'une pathologie a fait naître l'espoir de pouvoir les corriger par des techniques de génétique moléculaire, notamment la greffe de gènes. Dans la SEP, nous n'avons pas identifié de gène directement responsable et il est peu probable qu'il existe. Par contre, pour d'autres maladies, il est raisonnable de penser qu'au début du XXI<sup>ème</sup> siècle, cette thérapie génétique qui, rappelons le, commence seulement à être utilisée chez l'homme, permettra de corriger certaines anomalies, notamment immunitaires.

Les techniques de transfert des gènes sont encore à un stade expérimental et sont surtout étudiées chez des rats et des souris. Elles sont ensuite appliquées chez des primates avant d'être utilisées chez l'homme.

Les méthodes explorées pour l'instant utilisent comme moyen de transport certains mutants de virus dans lequel on a introduit le gène. Ces virus infectent les cellules cibles (transfection) et y introduisent le gène. On peut également enfermer l'ADN du gène dans une structure spéciale (liposome) ayant la propriété de pénétrer les membranes cellulaires. Enfin l'ADN emprisonné dans des particules microscopiques accélérées peut être injecté mécaniquement dans un tissu grâce à un "canon à gène".

Sur le plan technique, la "recombinaison homologue" qui permet d'introduire dans une cellule des séquences normales qui vont prendre la place des séquences anormales, semble la plus intéressante. Elle présente l'avantage, par rapport à la transfection ou l'injection, que le gène pathologique est remplacé par une copie normale, d'origine exogène, dans sa localisation naturelle.

On peut également envisager d'implanter dans un organe des cellules dont les gènes ont été corrigés en culture de tissu (cellules transgéniques). Dans la SEP cette technique pourrait être utilisée par exemple pour corriger les anomalies génétiques

responsables du mauvais fonctionnement de certains lymphocytes, en injectant des cellules transgéniques dans la moelle osseuse ou par voie veineuse. Il reste cependant encore de nombreux et difficiles problèmes à résoudre notamment en ce qui concerne la tolérance de ces "greffes" et la durée de leur efficacité.

Enfin une technique toute récente est celle des gènes "suicides". Ces gènes produisent des protéines qui rendent la cellule sensible à un agent toxique précis ou encodent directement des substances toxiques qui détruisent la cellule. Cette méthode pourrait être utilisée pour éliminer une variété de lymphocytes considérés comme responsables de la progression de la SEP.

Lorsqu'une maladie n'a pas son équivalent chez l'animal et qu'elle résulte d'une anomalie génétique, la greffe de ce gène chez l'animal permet parfois de provoquer la maladie et d'obtenir ainsi un modèle expérimental précieux. Dans la sclérose latérale amyotrophique par exemple, appelée maladie de Charcot dans les pays de langue française, on a découvert récemment que la forme familiale est associée à une anomalie du gène programmant la fabrication d'une protéine qui protège les cellules nerveuses motrices de la moelle contre certaines substances toxiques. En injectant ce gène anormal à des souris (animal transgénique) on a pu obtenir des animaux qui développent une maladie neurologique semblable à la maladie de Charcot.

Dans le cas de la SEP, il existe une souris transgénique qui reproduit les conditions nécessaires à l'apparition de la maladie, à savoir le déclenchement par un facteur extérieur d'une attaque du SNC par un système immunitaire génétiquement mal programmé. Ce modèle, qui n'est cependant pas la réplique exacte de la SEP chez l'homme, nous aidera sans doute à mieux comprendre les circonstances dans lesquelles la SEP se déclare et peut-être comment l'en empêcher.

Aujourd'hui cependant la thérapie génétique, dans le domaine de la SEP en tout cas, relève davantage de l'expérimentation en laboratoire que d'une application clinique et elle ne sera pas disponible avant de nombreuses années. De plus cette thérapie génétique posera problème car même si nous découvrons le gène responsable de la prédisposition à la SEP, que nous sommes capables de le corriger et de protéger les malades potentiels que sont certains enfants, il n'en reste pas moins qu'ils ont au maximum une chance sur deux de développer plus tard la maladie. Ce pourcentage ne justifierait pas de leur appliquer un traitement sans doute agressif. Peut-être pourrons nous résoudre en partie ce dilemme en dépistant les enfants à haut risque, par exemple en mettant en évidence des anomalies biochimiques indiquant que les processus auto-immunitaires sont déjà enclenchés. On sait par exemple que la

présence de certaines protéines dans le liquide céphalo-rachidien ou de zones de démyélinisation cliniquement silencieuses mais déjà visibles à l'IRM, précèdent de plusieurs années les signes cliniques de la maladie.

## **L'IMMUNITE**

La prédisposition à la SEP repose en majeure partie sur une mauvaise programmation génétique de certains mécanismes immunitaires. Dans nos efforts pour enrayer son évolution, nous utilisons donc des techniques ou des substances qui agissent sur ces mécanismes. Pour mieux comprendre ces recherches, il est utile de situer ce qu'est l'immunité.

### **De quoi s'agit-il ?**

L'immunité est constituée par un ensemble de mécanismes de défense dont le rôle est d'empêcher la pénétration d'un corps étranger dans notre organisme et, s'il y arrive, de l'éliminer à l'aide de cellules et/ou de substances (médiateurs) chimiques.

Nous avons tous fait l'expérience d'une réaction immunitaire à l'occasion d'une piqûre d'insecte par exemple. On peut observer avec quelle rapidité notre organisme réagit contre cette injection locale de protéines étrangères, en mobilisant à cet endroit certains globules blancs qui, en neutralisant les protéines, vont produire tous les signes d'une inflammation locale. Comme l'apprennent tous les étudiants en médecine, celle-ci se caractérise par la triade classique : douleur, rougeur, chaleur. Mais l'immunité nous protège également de bien d'autres façons.

Une première protection relativement simple (non spécifique) repose sur des barrières isolant notre organisme de l'extérieur. La peau apporte une protection mécanique grâce à sa couche cornée, l'estomac procure une protection chimique par l'acide gastrique, les sécrétions nasales contiennent un enzyme qui détruit les bactéries, etc... Si, malgré cela, l'agent pénètre dans l'organisme, il est absorbé et détruit par des globules blancs appelés phagocytes (phagein = manger ; cytos = cellule).

L'immunité spécifique, la seule qui soit impliquée dans la SEP, est infiniment plus complexe car elle identifie le corps étranger, le détruit par des cellules ou des substances chimiques spécifiquement dirigées contre lui, garde en mémoire l'identité de l'intrus et, si celui-ci se représente plus tard, le neutralise si rapidement et si efficacement que l'ensemble de l'organisme ne s'en aperçoit même pas : il est "immunisé".

Le système immunitaire spécifique est capable de faire la différence entre ce

qui nous est étranger et ce qui nous appartient (le soi et le non-soi) grâce à des molécules particulières, contenues dans les membranes cellulaires. Elles ont tout d'abord été mises en évidence à la surface des globules blancs (leucocytes) par un chercheur français qui les a appelées : complexe majeur d'histo-compatibilité (CMH) car ces marqueurs sont surtout utilisés pour détecter les individus compatibles en vue d'une greffe d'organe (histos = tissu). Cependant, dans la littérature scientifique mondiale, on utilise plus souvent le terme anglais : human leucocytes antigens (HLA).

Ces molécules caractéristiques du soi sont des protéines et, comme toutes les protéines, leur synthèse est programmée par des gènes. Ceux-ci ont été identifiés et sont localisés sur le sixième chromosome où 4 gènes indissociables gouvernent la fabrication de 4 grandes classes de molécules appelées A, C, B (classe I) et D (classe II), chacune étant subdivisée en de nombreuses sous-classes. Ces 4 gènes sont transmis en bloc de parent à enfant et comme les chromosomes chez l'homme vont par paires, le groupe CMH comporte 8 gènes. On a calculé que le nombre de combinaisons possibles entre les classes et sous-classes de ces 8 gènes atteignait plusieurs milliards. Le groupe CMH constitue donc une carte d'identité cellulaire propre à chaque individu et est de plus en plus fréquemment utilisé dans des recherches d'identité parentale ou de personnes ayant commis un délit.

Ayant détecté la présence d'une substance étrangère à l'organisme (antigène), l'immunité spécifique met en jeu diverses cellules appartenant aux globules blancs, appelées lymphocytes, dont il existe trois variétés particulièrement importantes. Les lymphocytes T subissent leur maturation dans le thymus, une petite glande située derrière le sternum, comestible chez l'animal (ris de veau). Ils ont une durée de vie de plusieurs années. Les lymphocytes B mûrissent dans la moelle osseuse et ne vivent que quelques semaines à quelques mois. Enfin les macrophages sont de grandes cellules souvent impliquées au départ de toute réaction immunitaire. Les lymphocytes et les macrophages sécrètent de nombreux médiateurs chimiques appelés lymphokines. Les lymphocytes B qui résident dans la rate, la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques sont responsables de la fabrication des "anticorps".

Les anticorps sont des protéines (donc programmées génétiquement) appartenant au groupe des globulines et plus spécifiquement des immunoglobulines dites "gamma" (IgG). Ce sont des protéines complexes constituées de plusieurs fragments, groupés en chaînes "lourdes" et chaînes "légères". Le propre d'un anticorps est de reconnaître l'antigène et de s'y fixer en formant un "complexe immun". Une partie seulement de l'antigène est reconnue par l'anticorps et porte le nom d' "épitope" ou "déterminant antigénique".

La fabrication des anticorps se fait selon les processus habituels de la synthèse des protéines et est codée pour la partie légère (chaîne) de l'immunoglobuline par 3 gènes situés sur le chromosome 2 et pour la partie lourde par 4 gènes sur le chromosome 14. Ces gènes sont en fait des pools de gènes, chaque pool déterminant la synthèse de diverses régions de l'immunoglobuline désignées par les lettres V (variable), C (constante), J (jonctionnelle), D (diversité). Chaque région est donc programmée par un grand nombre de gènes (jusqu'à 150 pour la région V des chaînes légères), si bien que les combinaisons possibles entre les chaînes et les régions permettent en théorie la synthèse de 18 millions d'anticorps différents. Il faut noter que la structure moléculaire des anticorps est très semblable à celle du récepteur membranaire des lymphocytes T (TCR en anglais) qui joue également un rôle de reconnaissance des antigènes.

La reconnaissance d'un antigène après son intrusion dans l'organisme se fait de façon simple, par contact, au niveau des lymphocytes B porteurs à leur surface des immunoglobulines (anticorps) spécifiques de l'antigène.

Les lymphocytes T sont plus exigeants et ne reconnaissent l'antigène que s'il est "présenté" par une "cellule présentatrice d'antigènes" (APC, antigen presenting cell), qui est soit un lymphocyte B soit le plus souvent un macrophage (monocyte). Le premier travail de cette cellule est d'incorporer l'antigène et de le briser en plusieurs fragments. Certains d'entre eux sont alors dirigés vers la surface et présentés aux lymphocytes T.

Cette présentation se fait, un peu comme dans un jeu de puzzle, grâce à l'emboîtement parfait de trois structures moléculaires : le CMH (présent sur la membrane du macrophage), l'antigène, et un récepteur complexe fixé sur la paroi du lymphocyte (TCR). On sait que le TCR a une structure moléculaire semblable à celle des immunoglobulines, comprenant des segments V, C, J et D répartis sur des chaînes appelées  $\alpha$ - $\beta$  et  $\gamma$ - $\delta$ . Les protéines qui les composent sont codées par des gènes situés sur des chromosomes séparés correspondant le plus souvent à ceux impliqués dans la synthèse des immunoglobulines. Le TCR comprend d'autre part une structure importante appelée CDR3 (3<sup>d</sup> Complementary-Determining Region) dont le rôle semble être de transmettre un signal au noyau du lymphocyte sitôt après que l'antigène ait été reconnu.

Ces trois structures constituent ce qu'il est commun d'appeler le "complexe trimoléculaire". Ces trois pièces doivent s'emboîter parfaitement pour que la réaction immunitaire puisse avoir lieu. De plus, il existe des médiateurs chimiques, appelés

molécules d'adhésion intercellulaire, dont le rôle est de consolider cette jonction entre la cellule présentatrice et les lymphocytes. Cette complexité a pour but d'éviter qu'une réaction immunitaire ne se déclenche mal à propos.

Lorsque l'antigène a été reconnu par le lymphocyte T, celui-ci sécrète des médiateurs chimiques qui vont stimuler deux sous-populations : les lymphocytes inducteurs (T helper), qui déclenchent la cascade des réactions immunitaires et les lymphocytes suppresseurs (T suppressor) qui sont chargés de maintenir cette réaction dans certaines limites et d'y mettre fin lorsqu'elle n'a plus de raison d'être. L'immunité est donc sous contrôle de ces deux variétés de lymphocytes, qui dans des conditions normales sont en équilibre. Une anomalie de l'une d'entre elles peut donner lieu à un fonctionnement exagéré (hyperimmunité) ou au contraire insuffisant (immunodéficience) du système immunitaire.

Les lymphocytes inducteurs sécrètent des médiateurs chimiques (lymphokines) qui provoquent la prolifération de nombreuses cellules possédant le récepteur correspondant à un antigène spécifique toutes génétiquement identiques, qui constituent ce que l'on appelle un "clone".

La phase de prolifération est alors suivie d'une phase de différenciation au cours de laquelle les lymphocytes B se transforment en cellules (plasmocytes) capables de sécréter de grandes quantités d'anticorps. De même les lymphocytes T se transforment en diverses cellules ayant chacune des propriétés particulières.

Au cours de cette phase de différenciation, la réponse immunitaire est mémorisée dans des lymphocytes T spécialisés (lymphocytes à mémoire), dont la durée de vie est très longue. C'est grâce à eux qu'une substance étrangère s'introduisant une deuxième fois dans l'organisme sera "reconnue", même de nombreuses années plus tard. On pense qu'ils jouent un rôle important dans le développement de la SEP.

### **Les maladies auto-immunes**

Chez certaines personnes, les mécanismes de défense du système immunitaire sont dirigés contre des constituants apparemment normaux de l'organisme. Ils luttent donc contre leurs propres tissus et les détruisent.

Divers organes peuvent être la cible des maladies auto-immunes. Les plus fréquentes sont la polyarthrite chronique évolutive (cible = synoviale des

articulations), le diabète juvénile (cible = les cellules du pancréas produisant l'insuline), la SEP (cible = la gaine des nerfs du système nerveux central, la "myéline") et la myasthénie (cible = le récepteur du médiateur chimique de la transmission neuro-musculaire, l'acétylcholine).

Les maladies auto-immunes ont certaines caractéristiques communes : elles augmentent avec l'âge et ont une incidence familiale. Elles sont associées préférentiellement à certains groupes du CMH : HLA-DR2 pour la SEP, HLA-DR3-DR4 pour le diabète juvénile, HLA-DR4 pour la polyarthrite chronique évolutive. Enfin on note fréquemment une diminution du nombre et/ou de la fonction des lymphocytes suppresseurs avec comme conséquence un état d'hyperimmunité.

L'immunité est sous contrôle génétique, mais la transmission des anomalies responsables des maladies auto-immunitaires est relativement rare. C'est ainsi que deux jumeaux homozygotes (ayant donc exactement le même patrimoine génétique), porteurs des gènes responsables d'une affection auto-immune, n'ont au maximum qu'une chance sur deux de présenter tous deux la maladie. En termes d'épidémiologie, le taux de concordance entre eux est inférieur à 50 %.

Ceci résulte de plusieurs facteurs. Les gènes encodant le CMH des immunoglobulines et les TCR des lymphocytes proviennent de gènes différents et, pour constituer le RNA-m, ils s'assemblent au hasard (encore le hasard !). De plus les gènes des immunoglobulines subissent des mutations au cours de la vie. Enfin rappelons qu'au moment du passage de l'ARN au ARN-m, le réarrangement des fragments peut être différent chez des jumeaux homozygotes. Pour ces diverses raisons, deux individus ayant à l'origine un patrimoine génétique identique, peuvent avoir un système immunitaire différent et donc une susceptibilité différente à développer des affections auto-immunes.

Les mécanismes des maladies auto-immunes sont encore mal compris, d'autant plus que des anticorps dirigés contre les molécules du "soi" ont été mis en évidence même chez des sujets sains. Il semble donc qu'une certaine auto-immunité soit un processus normal, destiné à éliminer les constituants usés de l'organisme, mais que, dans des conditions mal connues, l'immunité échappe à son propre contrôle et s'attaque à l'un ou l'autre tissu.

Plusieurs mécanismes interviennent vraisemblablement pour contrôler l'immunité. Les lymphocytes T subissent un écolage dans le thymus pour leur apprendre à reconnaître le soi du non-soi. Ceux qui ne réussissent pas leur examen et qui présentent une forte affinité pour les auto-antigènes sont soit détruits (phénomène

de délétion) soit rendus "anergiques". Cette anergie résulte de l'absence de l'un ou plusieurs des médiateurs chimiques indispensables à la fusion du lymphocyte T avec le CMH présent sur la cellule présentant l'antigène, ou au contraire de la présence de médiateurs empêchant cette fusion. Une déficience de l'un ou de l'autre de ces mécanismes prédisposerait aux maladies auto-immunes.

On sait que l'organisme renouvelle régulièrement ses cellules et pour maintenir l'équilibre, les cellules remplacées doivent mourir et disparaître. Cette mort physiologique, programmée génétiquement, est connue depuis des décennies. Elle a été particulièrement étudiée en 1972, par des chercheurs anglais qui lui ont donné le nom de "apoptose" (chute de feuilles). Il s'agit donc d'une mort naturelle, par opposition à la mort cellulaire accidentelle, appelée "nécrose". Dans les maladies auto-immunitaires, des mutations du sein de l'ADN peuvent générer des lymphocytes T qui réagissent contre certains tissus de l'organisme. Dans des conditions normales ces lymphocytes reconnaissant des auto-antigènes meurent par apoptose. Si ce mécanisme de défense fonctionne mal, l'élimination de ces cellules est insuffisante et l'individu se trouve prédisposé aux maladies auto-immunes.

Il existe encore d'autres hypothèses. On peut imaginer par exemple qu'une réaction auto-immunitaire s'enclenche si des cellules sensibilisées, mais jusqu'alors inoffensives, sont "activées" par un antigène extérieur ayant une structure moléculaire en partie identique à un composant de l'organisme (mimétisme moléculaire). Ce semble le cas par exemple pour certains virus dont l'enveloppe présente des similitudes moléculaires avec la myéline. Une auto-immunité peut également survenir lorsque l'antigène extérieur provient d'un micro-organisme provoquant la synthèse de grandes quantités de protéines, de "superantigènes" ou de protéines "adhésives" qui peuvent court-circuiter les mécanismes de sécurité empêchant l'association du lymphocyte T avec la cellule présentant l'antigène. Enfin, un autre mécanisme serait l'altération de molécules jusqu'alors normalement tolérées, mais devenant de par la modification de leur structure des substances étrangères pour l'organisme.

Le cerveau est un lieu privilégié sur le plan immunitaire puisqu'il est isolé et protégé de tout ce qui circule dans le sang par une barrière, située au niveau des vaisseaux cérébraux. Dans des conditions normales, les constituants biochimiques du tissu cérébral n'entrent donc pas en contact avec le système immunitaire. Suite à une lésion associée à une rupture de la barrière, des molécules appartenant au tissu nerveux peuvent s'échapper dans le sang et entrer en contact avec les lymphocytes. Certains d'entre eux sont sensibilisés à ces molécules qui leur sont étrangères mais ils ne provoquent pas de réaction immunitaire au niveau du SNC dans l'immédiat

puisqu'ils sont incapables d'y pénétrer. Ultérieurement, dans des conditions qui ne sont pas encore parfaitement élucidées, ils peuvent être "activés", pénétrer dans le tissu cérébral et devenir pathogènes.

Le traitement des maladies auto-immunes est difficile. En effet, aussi longtemps que l'auto-antigène et les lymphocytes sensibilisés persistent, la réaction s'auto-entretient. Un traitement radical devrait donc éliminer ces deux facteurs simultanément mais jusqu'à présent la chose est impossible et nos remèdes n'agissent que sur l'un ou l'autre facteur. Dès que leur administration est interrompue, le processus auto-immunitaire reprend, ce qui implique que les traitements actuels des maladies auto-immunes, et notamment de la SEP, sont de longue durée, sinon même chroniques.

## **LES BASES GENETIQUES DE LA SEP**

Deux hypothèses sont possibles. Ou bien la SEP est liée à une anomalie génétique unique directement responsable de la maladie (dans ce cas il existe un gène de la SEP) ou bien plusieurs des mécanismes qui la provoquent sont génétiquement programmés.

### **Y a-t-il un gène de la SEP ?**

S'il existe un gène responsable à part entière de la maladie, sa transmission devrait se faire selon les lois bien connues de Mendel. La transmission Mendélienne est liée à la présence d'une anomalie de structure ou de l'existence d'un seul gène pathologique (mutation) au niveau d'un chromosome. On sait qu'il existe 22 paires de chromosomes homologues dans les deux sexes (autosomes). La 23<sup>e</sup> paire (chromosomes sexuels) est différente : X-X chez la femme et X-Y chez l'homme.

La transmission est dite "autosomale" si elle se fait par l'un des 22 chromosomes homologues et "liée au sexe" si elle est associée au chromosome X ou Y. Dans les deux cas, elle peut être dominante si le gène pathologique s'exprime malgré l'existence d'un gène normal sur l'autre chromosome (homologue), et récessif si le gène pathologique est masqué par son homologue normal. L'expression (phénotype) d'un caractère récessif ne peut se faire que chez un individu présentant ce caractère sur les deux chromosomes (homozygote).

Dans la SEP les études génétiques familiales permettent d'exclure une simple transmission Mendélienne, qu'elle soit autosomale ou liée au sexe. Malgré que le génome humain soit loin d'avoir encore été entièrement décrypté, on pense aujourd'hui que le développement d'une SEP n'est pas liée à l'existence d'un gène pathologique précis, comme dans la maladie de Duchenne (myopathie) ou la mucoviscidose. Tout au plus pourrait-on imaginer l'association de deux gènes s'exprimant chez des individus homozygotes pour un caractère récessif, porteurs également d'un caractère dominant lié à l'X. Encore faudrait-il que ce caractère ne s'exprime cliniquement que très rarement (faible pénétrance). Il semble que l'on doive donc abandonner l'espoir de trouver un jour "le gène" de la SEP et plutôt s'orienter vers l'association de divers gènes déterminant le fonctionnement de certains mécanismes biologiques (immunitaires notamment), dont la convergence constitue pour un individu une susceptibilité plus ou moins prononcée à développer la SEP. Elle appartient donc au groupe des "maladies à hérédité complexe".

## **Programmation génétique des anomalies immunitaires**

Quatre structures protéiques pourraient être concernées : le complexe majeur d'histocompatibilité, le récepteur cellulaire des lymphocytes T, les immunoglobulines (c'est-à-dire les anticorps) et la protéine basique myélinique (antigène potentiel).

### **Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH ou HLA)**

Parmi ces mécanismes le CMH est certainement un candidat sérieux puisqu'il permet au système immunitaire de différencier le soi du non-soi. On sait également que la synthèse des nombreuses protéines qui le composent est programmée par un ensemble de 4 gènes situés sur le chromosome 6, dont les combinaisons des nombreux sous-groupes constituent la carte d'identité tissulaire d'un individu.

Depuis 20 ans, on tente donc d'établir une corrélation entre la SEP et certains groupes HLA. Les premières observations ont montré une association plus fréquente avec les groupes HLA A3, B7, DR2 et DW2. Des études récentes utilisant des techniques de biologie moléculaire plus précises ont permis de restreindre cette association aux groupes DR2 et DQ6.

On considère actuellement que certains gènes de ces deux groupes sont liés à la susceptibilité de développer la SEP, sans pouvoir jusqu'à présent préciser le ou les gènes responsables. Cette association ne semble pas liée à l'existence de la maladie mais à des anomalies du système immunitaire qui, on le sait, est programmé par les gènes du groupe D. Il faut noter que cette prédisposition à la SEP est associée à des gènes différents en fonction des populations : DR2 pour les Européens, DR4 en Sardaigne, DRW6 au Japon et au Mexique. Une corrélation entre le groupe HLA et certaines formes de la maladie a également été suggérée. C'est ainsi que les formes progressives d'emblée seraient associées non seulement aux groupes DR2 DQ6 mais aussi aux groupes DR3 DQ2.

Enfin certains ont émis l'hypothèse qu'il existerait des gènes protecteurs vis-à-vis de la SEP, comme cela a été observé dans d'autres affections immunitaires (diabète). Il n'existe que peu de recherches dans ce domaine dont les résultats sont très variables en fonction des populations étudiées.

## **Le récepteur cellulaire des lymphocytes T (TCR)**

On sait que des lymphocytes T spécifiquement dirigés contre la protéine basique myélinique (PBM) peuvent être isolés du sang de patients SEP mais également de sujets sains. Toutefois ils sont nettement plus nombreux dans la SEP et, contrairement aux sujets normaux, ils sont fréquemment "activés", prêts à identifier la PBM.

Cette identification se fait au niveau de deux genres de récepteurs appelés a-b et g-d, dont les plus étudiés jusqu'à présent sont les a-b. Les récepteurs a et b sont divisés en "régions" dont les plus importantes sont les régions variables (Va et Vb), chacune étant subdivisée en sous-régions : Va6, Vb14 etc...

Dans l'encéphalite allergique expérimentale (EAE), qui est le modèle animal de maladie immunitaire cérébrale qui se rapproche le plus de la SEP, la reconnaissance de l'antigène est limitée (restriction) à une ou deux sous-régions qui sont les mêmes chez tous les animaux d'une même race. Ces structures moléculaires étant des protéines, il est possible de fabriquer des anticorps spécifiques pour les neutraliser et leur injection permet de prévenir l'apparition de l'EAE. En théorie ce pourrait donc être une approche thérapeutique de la SEP.

Les résultats de nombreuses recherches dans des familles où existent plusieurs cas de SEP (familles multiplex) ainsi que des comparaisons entre sujets normaux et malades SEP sont contradictoires. L'opinion actuelle est que, si le système immunitaire fait certainement usage des régions Va et Vb, ces régions varient d'un individu à l'autre (polymorphisme). On n'observe donc pas la même restriction que chez l'animal.

Des études avec des sondes génétiques donnent également des résultats contradictoires. Certaines mettent en évidence une corrélation entre des gènes déterminant la structure du TCR et l'existence d'une SEP, d'autres pas.

Dans l'ensemble, on considère aujourd'hui que le TCR joue un rôle dans la SEP mais que, contrairement à ce qui se passe chez l'animal, il n'existe pas de "restriction" dans l'usage de certaines régions, ce qui risque de compromettre nos essais thérapeutiques dans ce domaine.

## **Les immunoglobulines (IgG)**

On connaît encore mal le rôle et même parfois la nature des nombreux anticorps (IgG) fabriqués dans la SEP, mais ils interviennent certainement dans l'évolution de la maladie. Divers travaux ont notamment démontré que certaines sous-classes d'IgG (notamment les chaînes lourdes) étaient plus fréquemment sécrétées par les lymphocytes B (hétérogénéité restreinte) dans la SEP que chez un individu normal.

On sait que les anticorps et les antigènes forment des complexes immuns. Dans la SEP, il existe dans le sérum des complexes immuns circulants contenant des IgG spécifiques pour divers constituants de la myéline, des antigènes viraux et même pour les cellules bordant les capillaires cérébraux. Deux autres anticorps ont été récemment isolés qui paraissent plus spécifiques de la SEP, mais dont la nature n'a pas encore pu être précisée.

On a également recherché l'association éventuelle des gènes programmant ces IgG et l'existence d'une SEP. A nouveau les résultats sont discordants et ne permettent aucune conclusion. Il est probable que ces divergences s'expliquent par l'origine ethnique différente des patients, la complexité et la diversité des réponses immunitaires en fonction de chaque malade, et enfin parce que la SEP est vraisemblablement déclenchée par plusieurs antigènes.

### **La protéine basique myélinique (PBM)**

Quoique la chose n'ait jamais été prouvée de façon formelle, de nombreux chercheurs considèrent que la PBM joue un rôle déterminant dans la SEP, représentant peut-être l'antigène responsable de toutes les réactions immunitaires aboutissant à la destruction de la myéline. La PBM jouerait un rôle important pour maintenir la stabilité de la myéline et pour enclencher les processus biochimiques de réparation après sa destruction.

Des recherches récentes tentent donc de mettre en évidence une éventuelle association entre la SEP et les différents gènes qui encodent les diverses protéines constituantes de la myéline. Jusqu'à présent certains résultats semblent intéressants, montrant une association significative entre le gène de la PBM sur le chromosome 18 et l'existence d'une SEP dans des familles multiplex. Ceci n'a cependant pas été retrouvé aux Etats-Unis et il est donc trop tôt pour conclure.

Les anomalies de ce gène pourraient concerner les capacités de réparation de la myéline et la constitution d'une structure moléculaire normale, "dissimulant" les

déterminants antigéniques au système immunitaire.

Il ressort de ces observations que la SEP n'est certainement pas une maladie héréditaire transmise génétiquement comme la myopathie. Dans cette affection, on connaît le mode de transmission ainsi que l'anomalie génétique responsable du codage de la protéine impliquée directement dans la maladie (dystrophine).

La SEP est une maladie auto-immune dans laquelle plusieurs anomalies génétiques sont impliquées (polygénique). Malheureusement en dehors de cette affirmation très générale, nous ne savons pas quels sont les gènes responsables de la susceptibilité, ni quel est l'antigène à l'origine de la maladie.

Divers gènes sont certainement impliqués tels que ceux du CMH, ainsi que ceux responsables de l'encodage des IgG et de certaines protéines constitutives de la myéline. Toutefois, étant donné les corrélations très variables entre ces gènes et l'existence de la SEP, on considère qu'ils représentent une faible partie seulement de la prédisposition génétique.

Outre cette prédisposition génétique, le déclenchement d'une réaction immunitaire dirigée contre la myéline exige l'intervention d'un facteur extérieur. Un modèle animal intéressant vient d'être réalisé, qui permettra peut-être de dissocier les rôles respectifs des facteurs génétiques et extérieurs. Il s'agit d'une souris chez qui a été greffé un gène (animal transgénique) programmant la fabrication des lymphocytes T dont le TCR est spécifiquement dirigé contre la PBM. Elevées dans un milieu stérile, ces souris ne développent une EAE que si elles sont sensibilisées avec de la PBM. Mais élevées dans un milieu non-stérile, elles développent "spontanément" une EAE, montrant ainsi clairement qu'il existe dans le milieu extérieur des facteurs capables de déclencher une réaction immunitaire chez des individus génétiquement prédisposés.

Un vaste programme d'étude de la prédisposition génétique de la SEP est actuellement en cours en Europe et aux Etats-Unis, basé sur la constitution de "banques de familles". Les familles dites informatives sont celles où existent au moins deux personnes atteintes, appartenant à la même génération. Si un proche parent est également atteint, cette famille sera encore plus informative. Des informations cliniques sont ainsi recueillies de même que des prélèvements sanguins, à partir desquels est extraite l'ADN, support de l'information génétique. On estime qu'il faut au moins 60 familles multi-cas pour déceler sur les divers chromosomes les régions susceptibles de porter les gènes de prédisposition. Par la suite, il faudra encore rassembler les données de près de 500 familles pour confirmer les premiers

résultats qui semblent déjà très prometteurs.

Pour étudier l'ensemble de la molécule d'ADN, c'est-à-dire le génome entier, il faut tester environ 400 marqueurs permettant de localiser les "microsatellites" correspondants. On sait que ces derniers sont plus facilement localisables grâce à leur petite taille et à leur important polymorphisme, c'est-à-dire à la variation d'un individu à l'autre des répétitions d'associations de quelques nucléotides seulement (deux à quatre en moyenne).

Ces techniques de biologie moléculaire sont actuellement automatisées, ce qui permet un gain de temps considérable. L'interprétation des résultats est basée sur des méthodes analytiques trop complexes pour être décrites en détail. Outre la technique du "lodscore" déjà citée, elles étudient également le partage des "allèles" identiques, c'est-à-dire des gènes situés en regard l'un de l'autre sur deux chromosomes d'une même paire. Ce partage peut être étudié lorsqu'il se produit par descendance d'une génération à l'autre, et permet alors une analyse indépendante de chaque locus. Lorsqu'il se présente parmi les membres atteints d'une même famille (même génération), son étude est techniquement plus aisée. Elle est particulièrement efficace pour définir une région de prédisposition mais ne permet qu'une estimation imprécise de la distance entre le microsatellite identifié et le gène de prédisposition.

Des informations importantes concernant les gènes de prédisposition de la SEP seront certainement disponibles avant le XXI<sup>e</sup> siècle et permettront de mieux comprendre pourquoi la SEP se déclenche chez un individu plutôt qu'un autre et peut-être de neutraliser cette prédisposition.

## **LES BASES IMMUNITAIRES DE LA SEP**

### **Sclérose en plaques : maladie auto-immunitaire ?**

Les hypothèses actuelles concernant l'origine de la SEP opposent les partisans d'une cause infectieuse (virale notamment) et ceux d'une maladie auto-immunitaire au sens propre, mais elles se rejoignent pour admettre que, dans les deux cas, les lésions qui la caractérisent sont provoquées par un état d'hyperimmunité dont le point d'impact est la gaine des nerfs et/ou les cellules qui la fabriquent.

On considère également que les anomalies immunitaires ne sont pas limitées au SNC mais existent également en périphérie, au niveau des organes gérant les lymphocytes (thymus, ganglions lymphatiques, moelle osseuse, etc...). Cette notion est importante sur le plan du traitement, car la plupart des médicaments ne passant pas dans le SNC, il est heureux que nous puissions agir sur les lymphocytes anormaux avant qu'ils ne pénètrent dans le cerveau.

Si l'immunité joue incontestablement un rôle capital dans le développement et l'évolution de la SEP, on peut douter cependant qu'elle appartienne aux maladies auto-immunitaires au sens propre du terme.

Certes, elle partage avec ces dernières des caractères communs. En premier lieu, une prédominance dans le sexe féminin mais qui reste toutefois comparativement faible (F:H = 2:1 dans la SEP et 10:1 dans la maladie de Sjögren). Ensuite, comme les maladies auto-immunes à prédominance féminine, la SEP est fréquemment associée aux groupes CMH de classe II. Enfin comme dans ce groupe d'affections, il est fréquent de constater une diminution des poussées pendant la grossesse et, au contraire, une augmentation sensible au cours des trois premiers mois qui suivent la délivrance.

Mais contrairement aux maladies auto-immunes les premiers signes cliniques de la SEP s'observent à l'âge adulte, et non dans l'enfance ou chez des personnes âgées. De même, il n'existe aucun trouble important de la sécrétion des hormones sexuelles, notamment des oestrogènes et de la testostérone. L'argument le plus sérieux contre la nature auto-immune de la SEP repose sur le fait que non seulement il n'a jamais été possible de mettre en évidence un antigène unique responsable des réactions immunitaires, mais que nous avons au contraire de plus en plus de raisons de croire que plusieurs antigènes, et non un seul, sont impliqués. De même que la

prédisposition à la SEP est liée à des anomalies concernant plusieurs gènes, les réactions immunitaires peuvent être provoquées par divers antigènes, soit isolément, soit simultanément.

Même si la SEP n'est pas une affection auto-immunitaire, personne ne conteste le rôle capital joué par l'immunité. Cette notion est basée sur les anomalies immunitaires qui lui sont associées et dont le nombre ne cesse de croître au fur et à mesure que nos méthodes d'investigation se perfectionnent. Ces anomalies concernent aussi bien les mécanismes qui stimulent les réactions immunitaires que ceux qui les freinent. On sait en effet qu'un état d'immunité normale résulte du maintien permanent d'un équilibre, obtenu grâce à des interventions successives et alternées de ces deux mécanismes. Les cellules et les médiateurs chimiques impliqués dans le maintien de cet équilibre sont particulièrement nombreux et ce système de régulation est d'une grande complexité. Il s'avère malheureusement que dans la SEP, de très nombreux circuits immunitaires sont perturbés, ce qui complique la recherche d'une substance pouvant les corriger. Dans l'état actuel de nos connaissances, les efforts s'orientent donc vers des médicaments agissant sur plusieurs mécanismes, donc peu spécifiques, ou vers l'association de plusieurs substances.

### **Que se passe-t-il dans la sclérose en plaques ?**

Même si les mécanismes immunitaires impliqués dans la SEP paraissent complexes, il est possible d'imaginer la succession des événements qui aboutissent à la destruction de la gaine des nerfs, et qui sont sans doute proches de la réalité.

L'histoire commence dans l'enfance. Dans les premières années de la vie, nous sommes tous confrontés aux maladies infantiles, le plus souvent d'origine virale. Au cours de leur évolution, le système immunitaire élimine progressivement l'hôte indésirable et surtout, il garde en mémoire ses particularités, notamment les séquences des diverses protéines qui composent son enveloppe. Cette information, cette "photographie", est stockée dans des lymphocytes "à mémoire" ayant une longue durée de vie. Ils séjournent dans certains tissus et restent disponibles pour intervenir à la moindre alerte. Même après plusieurs années, si le même virus se représente, il est immédiatement identifié. Le système immunitaire se mobilise en masse et le détruit presque instantanément. C'est le principe de l'immunisation, phénomène très utile quand il fonctionne correctement et grâce auquel nous sommes désormais protégés contre la plupart des maladies infantiles.

Chez les enfants prédisposés à développer plus tard la SEP, c'est-à-dire chez qui la programmation génétique du système immunitaire est défectueuse, la mise en mémoire de la structure du virus est mal exécutée, la "photographie" est floue. Or il existe des similitudes entre les séquences des protéines de la membrane virale et celles des gaines des nerfs (mimétisme moléculaire). Si ces lymphocytes à mémoire pénètrent dans le cerveau, ils confondent ces deux structures, autrement dit reconnaissent la myéline comme étant un virus. Cette fausse reconnaissance donne l'alarme et le système immunitaire se mobilise pour attaquer la myéline.

En principe, ces lymphocytes à mémoire ne pénètrent pas dans le tissu cérébral protégé par une barrière au niveau des capillaires. Dans certaines circonstances, encore mal connues, les lymphocytes sont "activés", c'est-à-dire qu'ils deviennent agressifs. Ils sont alors capables en sécrétant certains médiateurs chimiques, de s'attacher à la paroi des vaisseaux cérébraux et de briser la barrière qui les empêchait d'entrer. Ils migrent dans le tissu cérébral et déclenchent une cascade de réactions immunitaires dirigées contre divers composants de la myéline.

Certaines cellules du système immunitaire (lymphocytes suppresseurs), capables de maîtriser et d'arrêter ces mécanismes d'agression, interviennent alors et mettent fin à la progression de la plaque. Cependant chaque fois que certaines conditions sont réunies, la même succession de phénomènes se produit et une ancienne plaque se réactive ou une nouvelle plaque se forme. C'est ce qui donne à la maladie son caractère clinique si particulier, d'évolution par poussées et rémissions.

Ce scénario explique pourquoi les plaques sont centrées sur un petit vaisseau, car c'est toujours lui le point de départ. Il explique également la diffusion d'un produit de contraste autour du vaisseau grâce à la rupture de la barrière, permettant de repérer les plaques "actives" à l'IRM, c'est-à-dire celles au niveau desquelles les lymphocytes sensibilisés à la PBM peuvent pénétrer momentanément dans le cerveau.

## **FACTEURS EXTERIEURS POUVANT DECLENCER LA SEP**

On considère aujourd'hui que, comme dans le modèle de la souris transgénique, non seulement il faut une prédisposition personnelle génétique et immunitaire à développer la SEP, mais il faut également l'intervention d'un facteur extérieur pour déclencher la maladie.

### **Agents infectieux**

Dans l'état actuel de nos connaissances il semble que les facteurs extérieurs jouant le plus vraisemblablement un rôle dans le développement de la SEP sont des agents infectieux : bactériens ou viraux.

On sait depuis longtemps que le sang et le LCR de malades atteints de SEP contiennent de nombreux anticorps dirigés contre divers virus. Ceci est notamment vrai pour la rougeole, et certains considèrent même que la SEP est une forme particulière ou une complication inhabituelle de cette maladie. S'il en était ainsi, l'éradication quasi complète de la rougeole par les campagnes de vaccination, devrait déjà se traduire par une diminution de l'incidence de la SEP de nos jours, ce qui ne semble pas le cas selon les dernières statistiques officielles des services de santé américains (1991).

Puisque la SEP semble être contractée dans l'enfance, plusieurs enquêtes ont été réalisées concernant des différences dans la fréquence ou la nature des maladies infantiles observées chez des malades SEP par rapport à des personnes saines. On constate que la plupart des patients SEP ont présenté davantage d'affections bactériennes dans l'enfance (otites, sinusites, bronchites, etc...) que les groupes témoins. Sur le plan des affections virales, la SEP s'observe surtout chez des personnes ayant fait la rougeole tardivement (à 6 ou 7 ans), ou la varicelle jusqu'à l'âge de 6 ans. Aucune relation significative n'a été observée pour la rubéole ou les oreillons.

Les virus sont de petites particules de matériel génétique (DNA ou RNA) entourés d'une couche de protéines qui les protège et facilite leur transmission d'un individu à l'autre. Contrairement aux bactéries, un virus n'a pas le matériel nécessaire pour se reproduire et doit le prélever dans la cellule qu'il infecte. Autrement dit, un virus isolé est inerte et ne devient vivant que lorsqu'il se trouve à l'intérieur d'une

cellule. Les virus peuvent entraîner la destruction de la myéline de diverses manières. Ils peuvent interférer avec le fonctionnement de la cellule qui la fabrique et entraîner sa mort. C'est ce qui se passe dans le SIDA où le virus tue les lymphocytes inducteurs (Helper). Dans la SEP, ils n'infectent certainement pas les oligodendrocytes responsables de la synthèse de la myéline, contrairement à ce qui se passe dans la leucoencéphalopathie multifocale progressive. Dans cette maladie, complication fréquente du SIDA, le virus JC (ainsi nommé d'après les initiales du malade chez qui il fut découvert) envahit les oligodendrocytes et en les lésant provoque une destruction secondaire de la myéline. Actuellement on pense plutôt que les virus peuvent enclencher un processus auto-immunitaire contre la myéline parce que leur enveloppe présente des séquences d'acides aminés qui se retrouvent également dans la structure de la PBM. C'est la théorie du mimétisme moléculaire.

La plupart des maladies virales sont de courte durée et se terminent par la neutralisation du virus ou par le décès du patient. Certains virus cependant persistent dans l'organisme pendant de nombreuses années, parfois même toute la vie, soit sous leur forme d'origine, soit sous forme de mutants. Certains d'entre eux peuvent provoquer des lésions cérébrales après un temps de latence variable. C'est ainsi qu'un mutant du virus de la rougeole peut provoquer une affection neurologique grave, la leucoencéphalite sclérosante subaiguë, maladie qui tend à disparaître à la suite des campagnes de vaccination contre la rougeole. Chez l'animal, on connaît des encéphalites associées à une destruction de la myéline qui provoquent des symptômes neurologiques comparables à ceux de la SEP (Visna chez le mouton, virus de Theiler chez la souris, maladie des vaches folles, etc...).

Ces dernières années les rétrovirus ont été les candidats favoris au titre de facteur extérieur déclenchant la maladie. La découverte dans certains pays tropicaux d'une affection de la moelle donnant des symptômes similaires à ceux de la SEP, provoquée par un rétrovirus de la famille du SIDA (le virus HTLV-I), a soulevé l'enthousiasme des partisans de l'origine virale de la SEP qui ont suggéré que le virus impliqué dans la SEP serait un parent de ce rétrovirus. Cette hypothèse purement théorique a fait l'objet de vives polémiques mais a été infirmée par la suite.

Des agents infectieux particuliers ont également été soupçonnés de déclencher la SEP : les virus lents ou "prions". Ce sont de petites particules de protéines, ayant un caractère infectieux et qui se distinguent des virus parce qu'ils n'ont pas d'ADN ou d'ARN spécifiques. On comprend donc difficilement comment ils arrivent à se reproduire et ce point n'a pas encore été éclairci de façon satisfaisante.

Les maladies à prions les plus connues chez l'homme sont la maladie de

Creutzfeldt-Jakob (démence présénile rapidement évolutive) et le Kuru dont la transmission se faisait chez les indigènes de la tribu cannibale de Kore en Nouvelle Zélande par ingestion rituelle de cerveaux humains. Ces maladies sont caractérisées par une longue période d'incubation, une atteinte du SNC (notamment des neurones) et enfin la localisation des prions dans les membranes cellulaires les rendant vulnérables aux attaques du système immunitaire.

Certains ont donc émis l'hypothèse selon laquelle la SEP serait provoquée par un prion non encore identifié. Les arguments ne sont cependant pas très convaincants et une des objections majeures est qu'il n'existe pas de réaction du système immunitaire décelable dans le LCR dans les maladies à prions.

Cette hypothèse est d'autant moins probable que des études toutes récentes montrent que ce groupe de maladies est en fait associé à une mutation d'un gène (appelé gène prion) qui encode une protéine particulière. Cette mutation entraîne des modifications transmissibles de cette protéine qui devient capable de provoquer la maladie de Creutzfeldt Jakob et vraisemblablement le Kuru.

De même que l'on peut écarter l'hypothèse d'un gène particulier, responsable de la SEP, on peut donc dire aujourd'hui que l'on n'a pas découvert jusqu'à présent le "virus de la SEP" et qu'il n'existe vraisemblablement pas. Des expériences innombrables ont été réalisées depuis un demi siècle pour tenter de transmettre ce virus hypothétique à divers animaux et, faut-il le rappeler, même à l'homme ! Des recherches minutieuses en microscopie électronique n'ont permis de mettre en évidence dans le cerveau de malades SEP que des virus banaux, que l'on peut retrouver également dans d'autres affections neurologiques. En laboratoire, l'injection d'extraits de tissu cérébral ou de LCR de malades SEP dans des cultures de tissu n'a pas permis jusqu'à présent de cultiver un virus particulier. A signaler une publication récente faisant état d'un virus inconnu jusqu'à présent, isolé de cellules appartenant aux enveloppes du cerveau (méninge) recueillies dans le LCR d'un malade SEP, cultivé dans des cellules humaines de même groupe tissulaire et reconnu par des anticorps présents dans le sérum et le LCR de 60 % des patients SEP. Cependant cette reconnaissance existe également chez 10 % des personnes saines. L'aspect du virus en microscopie électronique le rattache au groupe des rétrovirus.

## **Alimentation**

Les habitudes alimentaires ont fait l'objet de nombreuses publications

concernant notamment la consommation de viandes ou de lait. Les conclusions de ces études sont basées sur la similitude de la répartition géographique entre la SEP et celle de la consommation de certains aliments. Elles n'ont cependant aucune valeur statistique.

Une étude récente a mis à profit une publication de la Food and Agriculture Organization des Nations Unies concernant les habitudes alimentaires dans divers pays, pour tenter de mettre en évidence des corrélations entre l'usage de certains produits et la prévalence de la SEP. Parmi de nombreux aliments étudiés, trois seulement montrent une corrélation significative : la margarine, le café et la viande fumée. On imagine difficilement les mécanismes biochimiques par lesquels la margarine ou le café favoriseraient le développement de la SEP. Par contre, l'association avec la consommation de viandes fumées a été observée dans une autre étude et on suspecte la présence de nitrophénol d'être un facteur favorisant.

## **Mercurure**

Il y a quelques années, la presse, et même la Société Américaine de la SEP, ont suggéré que la maladie pouvait être due à une intoxication par le mercure, notamment libéré par les plombages dentaires. Le mercure est en effet toxique pour la myéline et l'on se souvient de l'épidémie d'affections neurologiques graves provoquées au Japon (maladie de Minamata) chez des personnes ayant consommé du poisson contaminé par des sels de mercure déversés dans la mer par des industries chimiques. Récemment, divers dérivés du mercure ont été dosés dans le cerveau de patients décédés de SEP mais aucune teneur anormale n'a été décelée.

## **Facteurs climatiques**

Plusieurs études ont également tenté de mettre en rapport la prévalence de la SEP avec divers facteurs climatiques (radiations cosmiques, température moyenne, altitude, exposition solaire, longueur moyenne des jours, etc...) sans aboutir à aucune conclusion significative.

## **Fer**

Une concentration anormalement élevée de fer a été observée dans le cerveau

de patients SEP notamment à la périphérie des plaques. Cette anomalie est sans doute liée aux réactions inflammatoires et immunitaires locales, plutôt qu'à une anomalie du métabolisme du fer associée à la SEP. Une telle anomalie n'a en effet jamais été mise en évidence jusqu'à présent. Par contre, le fer joue un rôle important dans le fonctionnement des lymphocytes et intervient dans la synthèse de substances toxiques (radicaux libres et peroxydes) libérées au niveau d'une lésion cérébrale quelle qu'en soit l'origine.

## **Vitamine B12**

On sait que la vitamine B12 est nécessaire pour la fabrication d'une myéline normale et pour maintenir son intégrité. Les enfants nés avec une déficience congénitale en vitamine B12 présentent de graves troubles neurologiques. A l'IRM, on observe chez eux des zones de démyélinisation qui peuvent s'améliorer sous traitement par vitamine B12.

L'anémie pernicieuse est une maladie due à une carence en vitamine B12 qui provoque des troubles neurologiques caractérisés par une paralysie des jambes et des troubles de sensibilité. Ceux-ci sont dus à une destruction de la myéline au niveau des voies (cordons) conduisant les influx moteurs et sensitifs, d'où le nom de "sclérose combinée". Assez curieusement sa répartition géographique est semblable à celle de la SEP. De plus les groupes HLA souvent associés à l'anémie pernicieuse sont les mêmes que dans la SEP. Cette affection fut autrefois confondue avec la SEP avant que nos techniques diagnostiques ne soient devenues plus performantes.

On a observé récemment des patients atteints de SEP certaine chez qui existait un déficit important en vitamine B12, et on pense qu'il ne s'agit pas d'une simple coïncidence. Inversement certains malades ont été considérés sur le plan clinique comme atteints de SEP mais le diagnostic a dû être corrigé à la suite de la mise en évidence d'un déficit en vitamine B12.

Le rôle de la vitamine B12 dans la SEP est donc loin d'être clair, mais s'il existe, il est sans doute mineur. En tout cas, de grandes quantités de vitamine B12 ont été prescrites aux malades SEP, pendant de nombreuses années, sans aucun succès, au point qu'elle a même été utilisée comme placebo dans certaines études thérapeutiques.

## **Solvants organiques**

Il y a une dizaine d'années, des auteurs ont rapporté que dans la région de Florence la SEP était plus fréquente chez les cordonniers et les fabricants de chaussures. Ils ont suggéré que cette susceptibilité plus élevée était due à l'emploi de solvants organiques. Depuis lors, plusieurs études dont une toute récente, n'ont pas confirmé cette hypothèse. Non seulement il n'existe pas davantage de malades SEP chez les travailleurs ayant utilisé des solvants pendant des années avant l'apparition de la maladie, mais les caractéristiques cliniques sont exactement les mêmes qu'ils aient ou non travaillé avec des solvants.

## **Iode**

Chez l'animal, une déficience de la glande thyroïde dans le jeune âge peut entraîner un manque de fabrication de la myéline. On a postulé que les enfants élevés avec du lait de vaches nourries de fourrage pauvre en iode, ont une carence en acides gras essentiels, composants importants de la myéline. Par contre, le fait que la SEP soit moins fréquente au Japon serait dû à ce que les prairies y sont fertilisées avec des engrais fabriqués à partir d'algues marines riches en iode qui se retrouve donc en quantité suffisante dans le lait de vache.

## **Sélénium**

Le sélénium est un anti-oxydant qui protège les acides gras essentiels de l'attaque des radicaux libres, les rendant ainsi plus disponibles pour la fabrication de la myéline. En Europe, certains prétendent que la SEP est plus fréquente dans les régions dont le sol est pauvre en sélénium. Ceci n'a pas été confirmé aux Etats-Unis. L'administration prolongée de sélénium a des malades atteints de SEP n'a pas modifié l'évolution de la maladie.

## **Vitamine D**

La répartition géographique de la SEP coïncide curieusement avec celle d'autres maladies comme le rachitisme, le cancer de la prostate et du colon, les caries dentaires, la maladie de Parkinson. Certains chercheurs ont conclu qu'il devait y avoir un facteur diététique commun, responsable d'une plus grande fréquence de ces maladies, en l'occurrence un trouble du métabolisme de la vitamine D.

Il est vrai que la vitamine D agit sur le système immunitaire en exerçant une immunodépression, et qu'elle s'est montrée efficace pour prévenir l'EAE. Les auteurs avancent divers arguments plaidant pour un effet protecteur de la vitamine D dans ces diverses maladies, et en particulier dans la SEP. Les personnes vivant dans les régions du nord reçoivent moins de soleil et synthétisent moins de vitamine D, ce qui expliquerait la fréquence plus élevée de ces maladies chez elles. A noter que les lymphocytes ont moins de récepteurs pour la vitamine D chez la femme, ce qui leur assurerait une moins bonne protection contre la SEP. Cette hypothèse est à la base de régimes riches en huiles de poisson (et donc en vitamine D) proposés par certains dans le traitement de la SEP. Elle reste purement spéculative.

## **Calcium**

Certains sels de calcium (hydroxyapatites) peuvent provoquer une dégénérescence du SNC. D'autre part, les ions calcium et magnésium interviennent dans la synthèse des transmetteurs chimiques sécrétés par les lymphocytes. Une étude récente a dosé le calcium dans des cerveaux de malades SEP et a trouvé des concentrations légèrement plus élevées que dans des cerveaux normaux. Il est difficile cependant de préciser le rôle éventuel du calcium dans la SEP à partir de ces observations.

## **L'allaitement**

Selon une enquête récente, les patients atteints de SEP ont été nourris au sein moins longtemps qu'une population normale. Ceci suggère un effet protecteur de l'allaitement prolongé vis-à-vis de la SEP. Il est vrai que le lait maternel contient plus d'acides poly-insaturés que le lait de vache et de ce fait favorise une meilleure synthèse de la myéline. D'autre part, on sait que le lait maternel contient des substances agissant sur le système immunitaire qui sont transmis à l'enfant et qui peuvent le protéger contre certaines agressions. Même si certains suggèrent que l'incidence de la SEP a tendance à augmenter de nos jours, parce que l'allaitement prolongé est de plus en plus rare dans notre société, cette hypothèse reflète une fois de plus nos difficultés à identifier le facteur extérieur favorisant le développement de la SEP.

## **LES SYMPTOMES DE LA SEP**

Nous n'envisagerons pas en détail les signes cliniques de la SEP, ce livre n'étant pas un traité de médecine. Il est difficile cependant de ne pas aborder la question, car le public est aujourd'hui informé par la presse et la télévision, et il n'est pas rare qu'un malade consulte pour s'entendre confirmer un diagnostic qu'il avait lui-même soupçonné.

### **Symptômes de début**

Les premiers signes de la maladie se présentent sous forme de symptômes très divers, survenant seuls ou associés, de façon brutale ou insidieuse, par poussées successives ou de manière lentement progressive.

Les troubles moteurs sont les plus fréquents, particulièrement dans les formes à début tardif. On note une perte de force variable allant d'une simple fatigabilité pour exécuter certains mouvements à une perte totale de la motilité. Elle peut concerner n'importe quel membre mais atteint plus souvent les jambes.

Un interrogatoire attentif révèle souvent que les troubles sensitifs sont fréquents mais que les patients n'y prêtent pas attention au début. Il peut s'agir de fourmillements, d'impression de pesanteur, de serrement, de brûlure, d'engourdissement ou d'insensibilité. Ces troubles peuvent être localisés dans un territoire correspondant à un nerf ou une racine nerveuse précise (sciatique par exemple) et orienter le diagnostic vers une névrite.

Les troubles cérébelleux (résultant d'une lésion du cervelet) sont décrits comme une perte d'équilibre, une marche instable, comparables à ceux d'une intoxication alcoolique aiguë. Il n'est pas exceptionnel que des patients SEP soient ainsi accusés d'alcoolisme, d'autant plus que certains malades éprouvent des vertiges, et doivent se tenir aux murs pour se déplacer. On peut également observer un manque de précision dans les mouvements, un tremblement lorsqu'on veut saisir un objet, ou une parole mal articulée.

Les troubles visuels et en particulier une baisse brutale de vision uni- ou bilatérale (névrite optique) associée à une douleur derrière l'orbite à la mobilisation des yeux, précèdent souvent le début de la maladie de plusieurs années. La névrite optique est une atteinte du nerf de la vision lui-même, elle ne résulte donc pas d'une

lésion cérébrale. Elle peut exister en tant que maladie isolée et ne pas évoluer vers une SEP. Dans ce cas, certains la considèrent cependant comme une SEP, mais caractérisée par un seul symptôme (forme monosymptomatique). Plus de quatre-vingts pour cent des patients ayant présenté une névrite optique développeront d'autres symptômes de SEP endéans les dix ans si l'IRM montre déjà des lésions cérébrales au moment du diagnostic de névrite optique. Dans le cas contraire, le taux de conversion est de cinquante pour cent.

Une vision double (diplopie) peut être un des premiers symptômes (15 % des cas) et s'observe surtout dans une période de fatigue. Le fait de percevoir deux objets en partie superposés au lieu d'un seul, résulte de la paralysie d'un nerf commandant la motilité des yeux, ce n'est donc pas une atteinte du nerf optique.

Enfin, un symptôme qui précède souvent le début des autres signes cliniques est la fatigue. Elle se présente en général sous forme de brusques "coups de pompe", d'une sensation d'épuisement, de chape de plomb. Cet état disparaît généralement après un bref repos.

Exceptionnellement la SEP peut débuter par une altération globale des fonctions cognitives et des troubles de la personnalité sans aucun autre signe neurologique et très souvent ces patients jeunes sont considérés comme hystériques. L'IRM met en évidence des lésions situées dans la substance blanche dont on pense qu'elles interrompent les connexions entre le tronc cérébral et le cortex dans les régions frontales et pariétales. Leur topographie particulière expliquerait cette forme inhabituelle de début. Ces lésions associées à des anomalies du LCR permettent de considérer ces patients comme étant certainement atteints de SEP.

### **Symptômes ultérieurs**

Au cours de l'évolution de la maladie, les symptômes de début réapparaissent et sont de plus en plus marqués.

Les problèmes moteurs s'associent à de la raideur (spasticité), des secousses rythmiques des jambes ou des pieds (clonus), des mouvements brusques, involontaires, entraînant la flexion ou l'extension d'un membre (spasmes), etc...

Les troubles de sensibilité sont le plus souvent de type douloureux. A l'exception des névralgies du trijumeau, il s'agit rarement de véritables douleurs, mais plutôt de sensations variées, très désagréables, que le patient interprète comme une

douleur. Leur durée et le fait qu'elles ne cèdent pas aux antalgiques classiques entraînent parfois une véritable souffrance sur le plan psychologique.

Les troubles cérébelleux rendent la marche difficile sinon même impossible à cause de troubles d'équilibre, malgré la conservation d'une force normale dans les jambes. Les tremblements cérébelleux qui ne se manifestaient au début que lorsque le patient voulait prendre un objet, s'observent même au repos et dans les cas graves le corps est perpétuellement en mouvement, les malades étant alors incapables de s'alimenter.

L'atteinte de la partie du SNC qui réunit le cerveau et la moelle (tronc cérébral) provoque des troubles localisés au niveau de la tête : mouvements saccadés des yeux (nystagmus), parole mal articulée, explosive (dysarthrie), manque de synchronisation des mouvements oculaires (diplopie), névralgies du trijumeau, paralysie faciale, troubles de déglutition, et même troubles respiratoires dans les cas graves.

Après quelques années d'évolution, les patients qui présentent des plaques au niveau de la moelle épinière ont des difficultés pour uriner (rétention) ou au contraire perdent les urines (incontinence). En dehors d'une tendance à la constipation, les problèmes intestinaux sont moins fréquents.

## **Symptômes particuliers**

### **Névrite optique**

La névrite optique est une perte de la vision centrale avec conservation de la vision périphérique, ce qui se traduit pour le patient par une tache noire cachant l'objet qu'il fixe. Elle peut également se traduire par l'impression de regarder au travers d'une vitre sale. Elle atteint le plus souvent un seul oeil mais est parfois bilatérale et survient brusquement ou de façon rapidement progressive. Elle est fréquemment associée à une douleur lors des mouvements oculaires. La récupération se fait spontanément en quelques semaines. Elle peut être totale ou partielle. Elle constitue le premier signe de la maladie chez un quart environ des patients. Dans la moitié des cas, elle peut rester isolée et ne jamais être suivie d'autres signes neurologiques. L'administration de corticoïdes permet une récupération plus rapide, mais à long terme les séquelles sont les mêmes chez les malades traités ou non traités. A noter que les injections intraveineuses de hautes doses pendant quelques jours s'avèrent plus efficaces que la prise du médicament sous forme de comprimés à faible

dose pendant plusieurs semaines et, chose intéressante, que ce traitement semble retarder l'apparition ultérieure des autres signes neurologiques et donc du diagnostic de SEP.

### **Ophthalmoplégie internucléaire**

Ce nom barbare a été donné à un syndrome neurologique caractérisé par une paralysie particulière du regard suite à une plaque située entre deux noyaux qui commandent la motilité oculaire. Cette paralysie s'observe lorsque le patient regarde sur le côté, aussi bien à droite qu'à gauche, mais n'existe pas dans le regard de face. Ceci traduit l'existence d'une lésion située dans une région précise du système nerveux central (le tronc cérébral qui relie le cerveau à la moelle). L'observation d'une ophtalmoplégie internucléaire a une grande valeur diagnostique en SEP car très peu d'autres pathologies provoquent de tels symptômes.

### **Signe de Lhermitte**

Lhermitte, un neurologue français, a décrit un phénomène particulier et fréquent dans la SEP puisqu'il s'observe chez près d'un tiers des malades. A l'occasion d'un mouvement de la nuque, d'un déplacement du haut du dos, ou lors d'une marche sur un sol inégal, le patient éprouve une brusque décharge électrique qui descend le long de la colonne ainsi que dans les bras, les jambes ou les deux à la fois. Ce signe s'observe également dans d'autres affections de la moelle cervicale mais si rarement qu'il faut toujours penser en premier lieu à la possibilité d'une SEP.

### **Myélite transverse**

La "myélite transverse" est une atteinte inflammatoire de la moelle qui réalise le même tableau clinique que si on sectionnait la moelle. Le plus souvent situé dans la région dorsale, on observe une perte totale de la sensibilité et de la motricité des membres inférieurs ainsi qu'une paralysie des intestins et de la vessie. Le plus souvent la section est incomplète et c'est sous cette forme qu'elle peut être le premier signe d'une SEP. Environ 15 % des personnes ayant fait une myélite transverse feront plus tard une SEP.

## **Syndrome de la main inutile**

Certains malades présentent une perte du sens de position et de la discrimination au niveau d'une main si bien qu'ils ne peuvent plus s'en servir correctement. Ils sont incapables de reconnaître les pièces de monnaie dans une poche ou de chercher un objet dans un sac. Par contre la force musculaire est normale. Ce signe est transitoire, ne durant que quelques mois, mais il peut réapparaître.

## **Symptômes paroxystiques**

Une des particularités des symptômes cliniques dans la SEP est qu'ils peuvent n'être que de très brève durée, disparaissant en quelques heures. Autrefois ces symptômes étaient fréquemment étiquetés d'hystérie. Il s'agit le plus souvent de perte de sensibilité, de difficultés de parole, de troubles d'équilibre, de vision double, de surdité, de fatigue, de démangeaisons, etc...

## **La douleur**

La moitié des malades se plaignent de douleurs. Dans 50 % des cas elles sont en relation directe avec la maladie, chez un tiers des patients il s'agit de douleurs tendinomusculaires et dans quelques cas (5 %) de douleurs d'origine psychologique.

Les études cliniques s'accordent pour dire que les patients qui se plaignent de douleurs ont tendance à être déprimés et stressés. La question reste posée de savoir si c'est un terrain psychologique plus fragile qui prédispose à éprouver davantage de phénomènes douloureux, ou si ce sont les douleurs qui ont un impact sur le moral. Quoiqu'il en soit, il est certain que les douleurs, surtout chroniques, peuvent constituer pour certains patients un véritable handicap social.

Les douleurs en rapport avec la SEP peuvent être chroniques, ou survenir sous forme de crises d'intensité et de durée variables.

Les douleurs chroniques s'observent chez la moitié des patients. Il n'existe pas de corrélation évidente avec le handicap. Elles sont plus fréquentes chez les femmes et augmentent avec l'âge. Elles concernent le plus souvent les extrémités et sont caractérisées par une impression permanente de brûlure, tolérable et d'intensité modérée. Elles sont en général accentuées par la chaleur et plus marquées la nuit.

Les douleurs dans le bas du dos sont également fréquentes. Elles irradient parfois dans les cuisses, mais rarement en-dessous des genoux. Elles sont aggravées par la station debout ou la position assise prolongées. Elles résultent très souvent d'une décalcification de la colonne et sont améliorées par le repos au lit, un lombostat ou la prise de calcium.

Les douleurs survenant sous forme de crises sont le plus souvent des névralgies du trijumeau, ou des spasmes douloureux.

Les névralgies dites du "trijumeau" (parce que situées dans le territoire d'un nerf dont les trois branches innervent la face) sont fréquentes chez les personnes âgées. Par contre, lorsqu'elles surviennent chez une personne jeune, il faut évoquer la possibilité d'une SEP. On les appelle également "tic douloureux de la face" parce que la douleur est très violente et survient sous forme de décharges électriques de très courte durée, en salves. Elles peuvent être provoquées par la parole, le fait d'avaler ou par l'attouchement d'une petite zone de la face. Elles se situent parmi les névralgies les plus douloureuses et il arrivait autrefois que certains malades se suicident. Aujourd'hui nous disposons de médicaments efficaces et en cas d'échec on peut recourir à une intervention chirurgicale mineure. Alors qu'elle est presque toujours unilatérale chez les personnes âgées, dans la SEP il n'est pas rare qu'elle frappe alternativement les deux côtés.

Les spasmes douloureux atteignent plusieurs muscles d'un membre, durent de quelques secondes à quelques minutes et sont particulièrement pénibles. Ces phénomènes surviennent de façon brusque, plusieurs fois par jour pendant quelques semaines puis disparaissent. Il existe en général une contracture musculaire importante simultanée. Très spectaculaires, ils impressionnent le malade mais il faut savoir qu'en général ils ne réapparaissent plus par la suite.

## **La spasticité**

La spasticité recouvre un certain nombre de symptômes dont les plus importants sont la raideur, les spasmes et le clonus. Alors que la raideur et les spasmes peuvent s'observer au niveau des quatre membres, le clonus concerne presque toujours les chevilles. Lorsque le patient se met debout, il "danse" à cause d'une succession rapide et régulière de mouvements de flexion et d'extension des pieds. Ce phénomène peut perturber considérablement la marche et constituer un danger pour la conduite d'une voiture, en gênant le freinage ou le débrayage.

A un certain stade de la maladie, la spasticité est fréquente puisqu'elle s'observe chez 90 % des patients. Elle est différente de celle résultant d'une lésion vasculaire cérébrale ou d'un traumatisme médullaire. Sa principale caractéristique est de varier dans le temps, en fonction de l'évolution spontanée de la maladie, mais aussi sous l'influence d'autres facteurs tels que le stress, la température, une rétention vésicale, des escarres, etc...

Son traitement est difficile car les médicaments qui agissent sur elle, entraînent souvent une perte de force. Or, dans certains cas, le malade utilise sa spasticité, et en particulier sa raideur, comme "béquille". Réduire la spasticité dans ce cas est davantage un inconvénient qu'un bénéfice. On oublie trop souvent que la spasticité étant influencée par des facteurs extérieurs, un traitement préventif et efficace consiste à éviter les rétentions vésicales, les escarres douloureuses, etc...

## **La fatigue**

La fatigue est un symptôme auquel on attache peu d'attention mais qui est cependant une des caractéristiques principales de la maladie. Elle est fréquente puisque 8 % seulement des malades ne s'en plaignent pas. Chez 70 % des patients elle constitue un des symptômes les plus gênants et s'observe surtout en cas d'exposition à de fortes chaleurs. Lorsqu'elle survient, elle aggrave fréquemment (80 %) les autres symptômes. Quand on interroge soigneusement les malades, on constate que la moitié d'entre eux ont éprouvé de grandes fatigues bien avant de présenter les premiers signes de la SEP. Elle dure en général quelques heures, mais dans certains cas, elles peuvent affecter le patient pendant toute la journée. 40 % des malades en souffrent quotidiennement. Il n'y a pas de relation évidente avec la forme de la maladie, mais elle s'observe plus souvent dans les formes chroniques progressives. Il faut noter que dans les formes bénignes, elle est fréquemment le symptôme le plus gênant, même en l'absence de tout autre signe neurologique. Elle constitue donc une forme particulière de handicap et influence beaucoup les difficultés physiques, psychologiques et sociales des patients.

Les mécanismes neurophysiologiques responsables de ce symptôme si particulier de la SEP ne sont pas connus avec précision. On sait que lorsque le SNC lance un ordre pour effectuer un mouvement par exemple, il produit une certaine quantité d'énergie qui va se propager le long des nerfs jusqu'aux muscles responsables du mouvement. La nature est prudente et, pour compenser toute perte d'énergie pouvant survenir en cours de route et assumer un effort imprévu, la quantité initiale

est largement supérieure à celle nécessaire en fin de parcours pour effectuer le mouvement. En physiologie on a donné à ce phénomène le nom de "facteur de réserve". Une hypothèse plausible est que si la gaine de myéline d'un nerf est endommagée à plusieurs endroits, une quantité importante d'énergie est perdue. Dans ce cas le facteur de réserve peut être suffisant pour effectuer le mouvement, mais tout effort sera ressenti comme une fatigue parce que la réserve aura été épuisée par le mouvement lui-même.

## **Troubles associés**

### **Troubles urinaires**

Trois quarts des malades présentent des troubles urinaires. Cette grande fréquence s'explique par le fait que la fonction vésicale est commandée par trois centres nerveux distants les uns des autres : un premier dans les lobes antérieurs du cerveau, un second à la jonction de la moelle et du cerveau et le troisième dans la partie la plus basse de la moelle. Ces trois centres sont interconnectés par de longues voies nerveuses qui sont vulnérables et fréquemment interrompues par des plaques.

Le trouble le plus fréquent est l'impériosité, c'est-à-dire un besoin urgent d'uriner, assez souvent associé à de l'incontinence, surtout nocturne (énurésis). Un grand nombre de malades se plaignent également d'un besoin fréquent d'uriner (pollakiurie).

L'impossibilité totale de vider la vessie est exceptionnelle dans la SEP, mais on constate assez souvent une vidange incomplète (rétention). Cette rétention s'observe chez près de la moitié des malades, particulièrement chez les hommes. Un résidu vésical augmente la fréquence des mictions et facilite les infections urinaires. Avant l'ère des antibiotiques, celles-ci se transmettaient parfois aux reins et pouvaient compromettre la vie des patients. Actuellement ces complications sont heureusement devenues rares, mais il n'en reste pas moins que les troubles urinaires constituent un problème particulièrement ennuyeux sur le plan social.

Exceptionnellement ils peuvent être les premiers signes de la maladie (5 à 10 % des cas) mais en général, ils ne surviennent qu'après une dizaine d'années d'évolution.

Ils sont nettement plus fréquents chez les patients qui présentent des troubles moteurs ou sensitifs des deux membres inférieurs, ce qui traduit une atteinte de la moelle, et sont d'autant plus marqués que la paralysie est plus importante.

Sur le plan mécanique, les problèmes vésicaux résultent soit d'une contractilité excessive du muscle vésical (hyperréflexie), soit d'un manque de coordination (dyssynergie) entre l'anneau musculaire qui ferme la vessie en bas (sphincter) et les contractions vésicales. Pour évacuer l'urine, ce sphincter doit en effet se relâcher en même temps que la vessie se contracte. La perte totale de la contractilité vésicale (atonie) est exceptionnelle. La contenance normale d'une vessie est de 300 à 500 ml. Elle se remplit lentement et le premier besoin se fait sentir chez l'individu sain à partir de 250 ml environ, un besoin impérieux au-delà de 300 ml. Ces besoins d'uriner sont contrôlés volontairement mais ce contrôle est fréquemment déficient chez les patients SEP qui doivent alors se présenter à la toilette de toute urgence (impériosité).

Certaines techniques permettent d'étudier le fonctionnement de la vessie et de son sphincter et donc de connaître l'origine des troubles de la miction. Chez la plupart des malades il s'agit d'une hyperréflexie du muscle vésical qui se contracte déjà pour de faibles quantités d'urine. Il s'y associe souvent (50 % des cas) une dyssynergie du sphincter, entraînant une rétention.

Le traitement médical des problèmes urinaires consiste en l'administration de médicaments ayant une action inhibitrice sur le muscle vésical, diminuant ainsi l'impériosité et la pollakiurie. Il faut cependant savoir qu'ils peuvent être moins efficaces lorsqu'il existe un résidu.

Pour éviter ce résidu, on prescrit des médicaments qui relâchent le sphincter et permettent une vidange plus complète. Ces médicaments ne sont malheureusement pas toujours efficaces et il faut alors recourir aux sondages intermittents que le patient peut apprendre à faire lui-même. Cette technique est de plus en plus courante actuellement.

En cas d'échec des traitements médicaux, une sonde à demeure par la voie naturelle ou par voie transcutanée suprapubienne sont des mesures transitoires en attendant des interventions chirurgicales sur le sphincter ou même une dérivation des urines à la peau.

## **Troubles des fonctions intestinales**

Alors que la moitié des patients SEP présentent des troubles des fonctions intestinales, peu d'entre eux s'en plaignent.

En fait les mécanismes qui les provoquent sont semblables à ceux entraînant les troubles vésicaux et sont caractérisés par des contractions spontanées et anormales du rectum ainsi qu'une faiblesse de contraction du sphincter anal. De plus le transit intestinal est fréquemment perturbé par des causes diverses, telles qu'une atteinte du système nerveux sympathique, les effets secondaires de certains médicaments, un apport en liquides insuffisant et une activité physique réduite.

Malheureusement, si nous connaissons assez bien la pathophysiologie des troubles urinaires, nous savons peu de choses de celle des troubles intestinaux, ce qui nous limite fort dans leur traitement. La première étape est une hygiène alimentaire stricte concernant les horaires des repas, la prise de liquides et de fibres végétales facilitant le transit. Le second pas est l'utilisation de médicaments facilitant la formation de selles et qui doivent être pris avec des liquides. Enfin, en cas d'échec, il faudra recourir aux agents laxatifs et aux suppositoires.

Le besoin impérieux de se présenter à la toilette ou l'incontinence sont heureusement rares. Ils peuvent être corrigés par des substances ou des médicaments favorisant la constipation.

## **Troubles sexuels**

Les problèmes sexuels dans la SEP n'ont été étudiés que récemment. Ce genre de sujet est longtemps resté un tabou social et n'a été abordé ouvertement que depuis peu, aussi bien par les patients que par le monde médical. On croyait autrefois que l'hypersexualité était le trouble le plus fréquent, ce qui n'a pas été confirmé.

Dans une enquête récente, seulement 23 % des hommes et 40 % des femmes atteintes de SEP ont déclaré ne pas avoir de problèmes dans ce domaine. L'activité sexuelle était diminuée chez 23 % des hommes et 15 % des femmes et totalement abolie chez 54 % des hommes et 45 % des femmes. Les problèmes sont donc plus fréquents qu'on ne le pensait autrefois par manque d'information.

Habituellement il existe un délai de plusieurs années entre le début de la maladie et l'apparition des troubles, mais 15 % des patients ont déjà des problèmes sexuels au moment du diagnostic.

La physiologie de l'activité sexuelle est mieux connue chez l'homme. Dans les deux sexes, elle est sous la dépendance du système nerveux végétatif mais elle est également influencée par des facteurs psychologiques.

Soixante-cinq pourcent des hommes se plaignent de troubles sexuels et deux tiers signalent une érection trop faible ; un tiers accuse une diminution de la libido expliquée parfois par un manque d'intérêt ou de la fatigue.

Cinquante pourcent des femmes au moins ont des problèmes sexuels caractérisés par des modifications de sensation dans les cuisses et la région génitale. Les plaintes les plus gênantes sont des modifications de sensibilité à caractère douloureux. Un tiers n'arrive plus à l'orgasme et se plaignent, comme les hommes, de manque de libido et de perte d'intérêt dans le domaine sexuel. Les rapports douloureux (dyspareunie) sont rarement signalés.

Quel que soit le sexe, divers troubles neurologiques peuvent poser un problème pratique, tels que la raideur musculaire, les crampes, les douleurs, l'incontinence, la présence d'une sonde urinaire, etc... Ils agissent également sur le plan psychologique car à cause d'eux les malades peuvent se considérer comme peu séduisants ou même repoussants. Enfin il ne faut pas oublier que les malades atteints de SEP sont en général de gros consommateurs de médicaments et que certains d'entre eux, notamment les antispastiques et les antidépresseurs, peuvent diminuer l'activité sexuelle.

Pratiquement la moitié des malades disent qu'ils ont perdu un intérêt pour la vie sexuelle partiellement ou totalement, et que la fréquence des rapports a diminué de façon évidente peu après le début de la maladie. Les personnes jeunes sont les plus affectées, par contre les patients très handicapés ne semblent plus y accorder autant d'importance.

La physiologie de l'activité sexuelle étant mieux connue chez l'homme, il est utile d'essayer de faire la part entre l'impuissance résultant d'une interruption des voies nerveuses et celle causée par des facteurs psychologiques. Des examens neurophysiologiques, radiologiques ainsi que des mesures de la circulation sanguine au niveau du pénis ont montré que dans la grande majorité des cas, l'origine des problèmes était organique et non psychologique. Pour y remédier, on a proposé des injections locales de papavérine (un vasodilatateur) ou la mise en place d'une prothèse. En général les patients sont soulagés d'apprendre que leurs troubles sexuels sont directement imputables à leur maladie.

Il existe dans certains pays des centres spécialisés et il est conseillé dans ce cas que les deux partenaires consultent ensemble, de façon que la guidance psychologique et les suggestions d'ordre pratique soient envisagées de commun

accord.

## **Troubles psychiatriques**

On observe souvent chez les patients atteints de SEP des changements d'humeur passagers, de l'instabilité et de l'angoisse. Deux tiers des malades éprouvent l'un ou l'autre symptôme dans le courant d'une année et dans un tiers des cas ces troubles sont suffisamment graves pour être considérés comme une dépression sévère. Près de la moitié des malades passent par une période dépressive dans leur vie et les alternances d'excitation et de dépression (psychose maniaco-dépressive) ne sont pas exceptionnelles. Ces épisodes d'agitation maniaque peuvent notamment s'observer lors d'administration de cortisone. Les troubles de l'affectivité sont fréquents pendant les poussées et chez les patients présentant une forme progressive. Ces troubles ne sont cependant pas en rapport avec la gravité du handicap.

Les patients atteints de SEP semblent plus vulnérables aux affections psychiatriques que des personnes saines ou même que des patients handicapés par d'autres maladies. Par contre, avant que les patients ne développent la SEP, la fréquence des troubles psychiques est la même que dans une population normale. Il semble donc que les plaques cérébrales jouent un rôle dans l'apparition de ces troubles. Curieusement il n'y a cependant pas de corrélation entre la gravité des troubles psychiques et le nombre de lésions observées à l'IRM ou leur localisation. Par contre, le stress semble un facteur déterminant dans l'apparition des troubles psychiatriques. Les lésions cérébrales semblent donc fragiliser les malades et les rendre plus vulnérables aux facteurs extérieurs déclenchant des troubles psychiques.

On considérait autrefois que l'euphorie et l'indifférence étaient caractéristiques de la SEP. En réalité, elles ne s'observent que chez 10 % des patients. Ces troubles de l'humeur sont davantage en rapport avec des changements de personnalité qu'avec un problème affectif. Contrairement aux autres troubles psychiques, il existe une corrélation entre le nombre de lésions à l'IRM et l'euphorie ou l'indifférence. Ces lésions sont situées plus particulièrement dans les parties centrales et postérieures du cerveau, ainsi que dans les régions périventriculaires. Ces troubles peuvent parfois aller jusqu'au manque de contrôle total des émotions avec alternance de rires et de pleurs. On pense qu'elles résultent d'une interruption des connexions entre les lobes frontaux, qui contrôlent notre émotivité, et le reste du cerveau.

Des psychoses transitoires (états paranoïaques en particulier) ont été décrites. Elles s'expriment cliniquement de la même façon que chez d'autres malades

psychiatriques. Elles surviennent cependant à un âge plus tardif. Elles paraissent en rapport avec des lésions mises en évidence à l'IRM et situées au niveau des cornes temporales.

Comme nous l'avons déjà dit, il est exceptionnel que des troubles psychiatriques soient les premiers signes d'une SEP.

## **Troubles des fonctions intellectuelles**

L'idée que les malades SEP n'ont guère de troubles intellectuels, autrement dit des fonctions cognitives, est actuellement battue en brèche. On admet aujourd'hui que 50 à 60 % des patients en sont atteints, aussi bien ceux qui présentent des formes à poussées pures que ceux évoluant de façon progressive.

La mémoire et les capacités d'abstraction sont le plus souvent atteintes alors que le langage est épargné. Le tableau clinique est différent de celui observé dans la démence présénile (maladie d'Alzheimer) où l'on trouve une altération de l'apprentissage, de la mémoire globale et de l'expression verbale, tandis que dans la SEP il s'agit de troubles de l'attention, de la mémoire de fixation et des fonctions psychomotrices. En fait, la localisation des lésions est très différente, puisque l'Alzheimer touche les cellules du cortex cérébral tandis que la SEP atteint la substance blanche. On parle donc de démence corticale dans l'une et sous-corticale dans l'autre. Les troubles cognitifs observés dans la SEP ressemblent davantage à ceux que présentent les personnes atteintes de la maladie de Huntington, caractérisée également par des lésions de la substance blanche.

Même si l'atteinte des fonctions intellectuelles est souvent discrète dans la SEP, il n'en demeure pas moins qu'elle constitue un problème fréquent dans le travail, les contacts sociaux et les activités journalières.

L'évolution de ces troubles intellectuels est étroitement liée à la progression de la maladie dont ils ne semblent jamais constituer le premier signe. L'atteinte de la mémoire et de l'attention s'observe surtout chez les malades qui sont entrés en phase progressive. Ils semblent moins fréquents dans les formes qui récupèrent à chaque fois après leurs poussées. La mémoire immédiate, c'est-à-dire la faculté de mémoriser sur le champ, n'est généralement pas atteinte dans ces formes, sauf si le patient est en poussée. Par contre la mémoire des faits récents (quelques semaines ou mois) est fréquemment altérée. On possède peu de données concernant la mémoire des faits anciens (années) mais elle semble en général conservée.

Il existe une corrélation entre la localisation des lésions cérébrales et les troubles de mémoire de faits récents. Les lésions situées dans la substance blanche entraînent une baisse de l'attention, une difficulté pour encoder les choses à mémoriser et un manque de motivation. Par contre la conservation des informations ainsi que l'expression verbale, situées dans les régions corticales, sont moins atteintes par la maladie.

Les déficits cognitifs observés chez les patients SEP s'expriment de façons très variées. Chez les malades présentant une forme lentement progressive, le déficit fondamental, qui se manifeste dès le début, est une diminution de la vitesse et de la capacité de traiter l'information au niveau cérébral. Quoique la mémoire immédiate puisse être conservée à ce stade, les tâches qui impliquent des processus plus complexes peuvent déjà être difficilement exécutées. Au cours de l'évolution de la maladie, le cortex des lobes frontaux est progressivement isolé, coupé de ses connexions avec d'autres centres, par les zones de démyélinisation. Le patient perd alors la capacité de contrôler ses mécanismes de stockage et d'utilisation des informations. On sait en effet que les atteintes des lobes frontaux, de quelque origine qu'elles soient, entraînent une perte de l'inhibition, du contrôle du comportement.

En pratique, les patients se plaignent d'oublier ce qu'ils projetaient de faire, de pouvoir difficilement faire deux choses à la fois, et de perdre l'automatisme que nous avons tous acquis pour certaines choses fondamentales de la vie courante. Faire quelque chose leur demande un effort de concentration plus important.

Les troubles affectifs et intellectuels sont donc plus fréquents dans la SEP qu'on ne le croyait autrefois. Ils ont été longtemps négligés, peut-être parce qu'on ne souhaitait pas ajouter un handicap psychologique ou intellectuel à un handicap physique déjà difficile à supporter. Cette vision des choses est heureusement en train de changer. Il ne faut pas oublier qu'ils constituent en effet une gêne supplémentaire et qu'ils répondent aux traitements aussi bien chez les malades SEP que chez d'autres patients. Ceci concerne notamment les troubles de l'humeur et les troubles de l'attention.

Il faut cependant savoir que, comme la réhabilitation des fonctions motrices, la rééducation neuropsychologique dans la SEP doit être différente de celle utilisée chez des patients souffrant de lésions cérébrales traumatiques ou vasculaires. Il est important avant tout de préciser quel est le déficit responsable du trouble cognitif et de centrer ensuite la rééducation sur ce déficit.

Enfin il est important de signaler que la corrélation entre les troubles de l'humeur ou des fonctions cognitives et l'IRM est plus évidente que pour le handicap physique. Des études récentes avec l'interféron montrent que ces troubles sont améliorés précocement par le traitement. C'est pourquoi les tests des fonctions cognitives et de l'affectivité sont de plus en plus souvent inclus dans les protocoles d'essais thérapeutiques.

### **Troubles du système nerveux périphérique (SNP)**

Il est classique de dire que la SEP est strictement limitée au système nerveux central (SNC). Cependant, des contrôles anatomiques et des examens neurophysiologiques montrent parfois des anomalies au niveau des nerfs périphériques chez les malades SEP, notamment une réduction de l'épaisseur de la myéline et un ralentissement de la vitesse de conduction.

Les cellules responsables de la fabrication de la myéline ne sont pas les mêmes dans le SNC (oligodendrocytes) et dans le système nerveux périphérique (SNP) (cellules de Schwann). Au microscope, il n'y a pas de différence de structure, la myéline se présentant dans les deux cas comme une membrane spiralée et très serrée. De même, sur le plan électrophysiologique, elles se caractérisent toutes deux par une grande résistance et une faible capacitance (isolant).

La seule différence est d'ordre biochimique, les principales protéines qui les constituent n'étant pas les mêmes. Toutefois cette divergence n'est pas absolue car quelques protéines sont communes. On peut donc imaginer que dans certains cas de SEP, une de ces protéines communes soit antigénique et provoque des lésions de la myéline aussi bien centrale que périphérique. Il est intéressant de rappeler qu'il existe également une affection immunitaire du SNP (maladie de Guillain et Barré) et que, chez certains de ces patients, l'IRM permet de mettre en évidence une atteinte de la myéline centrale.

Quoiqu'il en soit, les études neurophysiologiques montrent que dans la SEP, le SNP, lorsqu'il est concerné par l'agression immunitaire, ne présente pas de destruction majeure et que son fonctionnement n'en est que très modérément perturbé. On peut donc considérer qu'en pratique la SEP ne concerne que le SNC .

### **Troubles du système nerveux sympathique**

En principe la SEP n'atteint pas le système nerveux sympathique. Toutefois la régulation de ce dernier est en partie sous le contrôle de centres situés dans le cerveau et la moelle épinière. Il est donc possible que la présence de plaques à leur niveau puisse provoquer secondairement des troubles sympathiques.

De fait certaines études montrent que les réactions du coeur ou de la pression sanguine à divers stimuli sont anormales chez près de la moitié des malades SEP. Toutefois ces anomalies se traduisent exceptionnellement par des troubles cliniques. Il n'existe pas de relation entre ces troubles et la durée de la maladie, sa forme ou sa gravité.

## **MALADIES ASSOCIEES**

### **Maladies auto-immunes**

On sait que les maladies auto-immunes peuvent parfois être associées chez un même malade ou au sein d'une même famille. De rares cas associant la SEP à une autre maladie auto-immune chez le même patient ont été rapportés notamment pour le lupus érythémateux, la myasthénie, l'arthrite ankylosante, la maladie de Crohn, le pemphigus et la sclérodermie. Ces associations sont rares cependant et la seule conclusion que l'on puisse tirer est que la SEP n'exclut pas la possibilité de faire en même temps une autre maladie auto-immune.

L'association de la SEP avec d'autres maladies auto-immunes dans une même famille ne semble pas plus fréquente, sinon peut-être pour les thyroïdites immunitaires. Si la SEP est une maladie auto-immunitaire, il existe donc une spécificité d'organe très marquée.

### **Cancer**

Des opinions très divergentes ont prévalu concernant la fréquence des cancers chez les malades atteints de SEP, considérant qu'elle était plus élevée ou au contraire plus basse que dans une population normale. Des études récentes permettent de conclure que l'incidence du cancer est la même.

### **Epilepsie**

Le risque de présenter des crises d'épilepsie est plus grand chez les malades atteints de SEP (2 %) que dans une population normale (0.5 %). Lorsque l'épilepsie débute de nombreuses années avant la maladie, on peut raisonnablement supposer qu'il s'agit d'une simple coïncidence. Si elle survient peu de temps avant la première poussée, on considère parfois que l'épilepsie constitue le premier symptôme. Dans la majorité des cas, l'épilepsie survient plusieurs années après le début de la SEP. On suppose qu'elle résulte de l'irritation provoquée par des plaques situées à proximité du cortex cérébral. Souvent en effet de telles plaques sont mises en évidence sur des IRM ou observées sur des pièces d'autopsie provenant de patients ayant présenté des crises d'épilepsie au cours de leur évolution.

Le plus souvent il s'agit de crises de type grand mal (crises généralisées), plus rarement elles sont localisées. Si l'on a des raisons de croire que la crise est provoquée par une plaque, il est habituel d'instaurer un traitement dès le premier épisode, contrairement à la règle d'abstention thérapeutique suivie dans l'épilepsie essentielle.

### **Maladies courantes**

La SEP prédispose à certaines maladies courantes telles que les infections urinaires ou pulmonaires pouvant parfois se généraliser (septicémie). Par contre, les affections cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle ou la décompensation cardiaque semblent moins fréquentes que dans une population normale, peut-être parce que les patients SEP sont souvent incapables de faire des efforts physiques ou qu'ils sont surveillés plus régulièrement sur le plan médical.

### **Troubles endocriniens**

Les manifestations cliniques résultant d'un trouble neuro-endocrinien, c'est-à-dire d'une sécrétion inappropriée des hormones qui se trouvent sous la dépendance du système nerveux, sont rares dans la SEP.

Une étude récente chez une centaine de malades atteints de SEP n'a pas permis de mettre en évidence d'anomalies concernant le fonctionnement de l'hypothalamus, de l'hypophyse et des glandes surrénales.

Cependant l'examen de pièces d'autopsie montre qu'il existe souvent des plaques dans les zones du cerveau impliquées dans la régulation des fonctions endocriniennes et en particulier dans l'hypothalamus.

Le trouble le plus fréquemment observé concerne une sécrétion anormale de l'hormone réglant l'élimination urinaire pouvant provoquer une baisse du sodium dans le sang (hyponatrémie) et se traduire par un obscurcissement progressif de la conscience.

Des cas d'amaigrissement extrême (cachexie) ont été signalés et sont vraisemblablement provoqués par des plaques situées dans les parties latérales de l'hypothalamus.

Des cas de baisse importante de la température corporelle (hypothermie) ont été décrits exceptionnellement dans la SEP lorsque les plaques sont situées dans la partie postérieure de l'hypothalamus ou au contraire, une hyperthermie (hausse de température) si les plaques concernent la partie antérieure. L'hypothermie n'est pas corrigée par l'administration de cortisone, mais réagit parfois spectaculairement à l'administration de vitamines B1. Il est probable dans ce cas qu'une carence en vitamine B1 en est responsable et non la présence de plaques dans l'hypothalamus.

A noter que les rares travaux concernant le taux des hormones sexuelles n'ont pas montré d'anomalies alors que les troubles cliniques sont fréquents dans ce domaine. Ceux-ci sont donc en rapport avec des facteurs psychologiques plutôt qu'avec des troubles endocriniens.

## **L'EVOLUTION DE LA SEP**

### **Formes cliniques**

Il est classique de dire que l'évolution de la SEP est imprévisible. C'est vrai si l'on considère un patient en particulier, mais si l'on étudie plusieurs milliers de malades, il devient évident que l'on peut classifier la SEP en quelques formes cliniques, dont l'évolution présente des caractères spécifiques, permettant de regrouper les patients ayant ces caractères en commun.

La forme à poussées pures, appelée "rémittente" est caractérisée par l'apparition brusque d'un ou de plusieurs symptômes qui disparaissent progressivement en six à huit semaines, sans laisser de séquelles. Ces poussées peuvent se reproduire avec une fréquence variable, selon chaque patient, allant de plusieurs poussées par an à des poussées espacées par plusieurs années d'intervalle.

La forme à poussée et progression, dite "rémittente-progressive" évolue de façon rémittente, sans séquelles, pendant 10 à 15 ans en moyenne puis le malade garde un certain handicap après chaque poussée. Pendant cette progression du handicap, les poussées continuent même si elles s'espacent souvent.

La forme "progressive secondaire" concerne les patients ayant tout d'abord présenté une forme rémittente et chez qui les poussées disparaissent totalement après un certain temps pour faire place à une progression lente, plus ou moins régulière, du handicap.

La forme progressive d'emblée, nommée "progressive primaire" par opposition à la forme précédente, commence de façon insidieuse, le plus souvent par des problèmes de marche. Ces troubles s'aggravent lentement et d'autres signes apparaissent discrètement au cours du temps. A aucun moment ces patients ne présentent donc de nette aggravation ou amélioration de leur état. L'évolution se fait de façon très lente, perceptible à l'échelle des années.

Il existe également diverses formes de SEP en fonction de la gravité de l'évolution. La "forme habituelle", la plus fréquente a un caractère rémittent progressif et évolue sur de nombreuses années. Après 17 ans en moyenne, les patients deviennent partiellement dépendants, ils le sont totalement après 25 ans environ.

La "forme bénigne" s'observe chez des patients présentant une forme rémittente pendant plusieurs dizaines d'années, caractérisée par des poussées le plus souvent de type sensitif et dont ils ne gardent pratiquement aucun déficit.

Dans la forme "maligne" au contraire, les premiers symptômes sont d'emblée très graves, atteignent surtout le tronc cérébral et peuvent mettre la vie en danger après une évolution de trois ou quatre ans, parfois même quelques mois. Ces formes sont heureusement très rares ; elles concernent d'habitude des sujets jeunes.

Il faut rappeler également que la SEP peut être "asymptomatique". Certaines personnes sont en effet porteuses de la maladie, mais ne présentent aucun symptôme. La découverte fortuite de plaques au niveau du cerveau sur une IRM, pratiquée par exemple après un traumatisme crânien ou à l'occasion de maux de tête, ainsi que la mise en évidence d'anomalies du LCR témoignant de réactions immunitaires anormales strictement comparables à celles observées dans la SEP, permet de poser le diagnostic de SEP asymptomatique.

Au cours de ces dernières années, la limite d'âge au-delà de laquelle la SEP est considérée comme exceptionnelle est progressivement passée de 45 à 59 ans. Ces "formes tardives" sont rares (0.5 %) et leur principale caractéristique est d'appartenir presque toujours à la forme progressive primaire. En général, les malades présentent une atteinte motrice des membres inférieurs dès le début dont l'évolution, contrairement à ce que l'on croyait, ne serait pas plus rapide que dans les formes à début plus précoce. Les autres caractéristiques et notamment la prédominance du sexe féminin ne sont guère différentes. Il faut signaler qu'il est plus difficile de poser le diagnostic de SEP chez les personnes d'un certain âge parce qu'il n'est pas toujours évident de faire la différence sur les clichés de l'IRM entre les plaques et de petites lésions vasculaires fréquentes à cet âge. L'étude du LCR et les techniques neurophysiologiques revêtent ici une importance particulière.

A l'opposé, on classe dans les "formes juvéniles" les patients dont la maladie commence avant l'âge de 16 ans. Leur fréquence est d'environ 5 % et il existe une prépondérance de cas féminins. Le début de l'affection est souvent brutal, caractérisé surtout par des troubles visuels et des paralysies des jambes. Ces signes cliniques sont parfois précédés par de la température, des maux de tête et des vomissements. Par la suite l'évolution de la maladie n'est guère différente quant à sa progression ou à la fréquence des poussées. Ces patients restent indépendants plus longtemps, mais ceci ne suffit pas à compenser le fait qu'ils commencent leur maladie très jeunes et en fin de compte, ils seront sévèrement handicapés relativement tôt (entre 30 et 40 ans).

## **Histoire naturelle de la SEP**

Depuis une dizaine d'années, plusieurs chercheurs ont introduit les dossiers cliniques de milliers de patients dans des banques de données, gérées par ordinateur. Ceci a permis, grâce à des programmes de statistique, de se faire une idée plus précise de ce que nous appelons l' "histoire naturelle de la SEP".

Ces études confirment une plus grande fréquence de la maladie dans le sexe féminin dans tous les pays où elle existe sans que nous ayons, rappelons-le, d'explication valable sur ce point.

Si l'on étudie une population de malades SEP à un moment donné, 15 % environ d'entre eux ont une forme rémittente, 58 % une forme rémittente progressive et 27 % une forme progressive d'emblée.

L'évolution est bénigne dans 15 % des cas, habituelle dans 79 % et maligne dans 6 %. Il faut remarquer cependant que ces statistiques concernent souvent des malades attachés à un centre spécialisé et ne reflètent pas nécessairement la répartition à l'échelle de tout un pays. S'agissant de malades suivis dans des hôpitaux, il existe une représentation trop importante des formes graves requérant des soins spéciaux. Par contre, les formes peu handicapées sont sous-estimées du fait qu'elles consultent en cabinet privé. On pense en général que les formes bénignes représentent 25 % de la population totale des patients.

L'âge moyen de début est de 32 ans dans les deux sexes mais les formes progressives primaires ont un début plus tardif (36 ans en moyenne).

Certains symptômes inauguraux sont plus fréquents : 45 % des patients présentent en premier lieu des troubles moteurs, 26 % des troubles sensitifs, 19 % une névrite optique ou une atteinte du tronc cérébral et 18 % des troubles cérébelleux.

L'intervalle entre la première et la deuxième poussée conditionne de façon nette le pronostic à long terme. Plus l'intervalle est long, plus la phase progressive, et donc l'apparition d'un handicap, surviendra tardivement. Cet intervalle entre les deux premières poussées semble en rapport avec l'âge de début de l'affection. Il est en effet de 6,6 ans en moyenne si la maladie commence avant vingt ans et de 3,1 si elle débute après quarante ans. Il en résulte que la période pendant laquelle le malade

garde une indépendance physique est plus longue (24 ans) si l'âge de début est précoce et sensiblement plus brève (12 ans) si le début est tardif. C'est ainsi que dans la forme rémittente progressive, l'intervalle entre le début de la maladie et la phase progressive est plus long (15 ans en moyenne) si les symptômes inauguraux se sont présentés avant 20 ans et plus court (8 ans en moyenne) s'ils sont apparus après 40 ans.

On voit donc que l'âge de début est un des facteurs les plus importants influençant l'évolution de la maladie. Il conditionne en effet l'intervalle entre les deux premières poussées, qui lui-même détermine l'apparition de la phase progressive secondaire et la survenue d'un handicap.

On a tenté de dégager d'autres facteurs de pronostic, mais ils n'ont de valeur statistique que lorsqu'ils concernent des groupes de malades. Il sont moins fiables lorsqu'ils sont appliqués à un malade particulier.

On considère par exemple que le fait de commencer la maladie avant 25 ans, de présenter une névrite optique ou des troubles sensitifs comme premiers symptômes et de n'avoir la seconde poussée que plusieurs années après la première, sont des facteurs de bon pronostic. Par contre, un début de la maladie après 30 ans par des problèmes moteurs laissant des séquelles et un intervalle avant la seconde poussée de deux ou trois ans, font présager d'une évolution moins favorable.

Un des paramètres les plus fiables pour prédire l'état d'un patient à long terme (c'est-à-dire après 15 ou 20 ans d'évolution) est celui de son handicap 5 ans après l'apparition des premiers symptômes. Septante pour cent des patients totalement autonomes à ce stade, le resteront après 15 ans, 40 % d'entre eux après 20 ans. Rappelons que statistiquement, 50 % des patients SEP sont partiellement dépendants de leur entourage après 17 ans d'évolution.

L'espérance de vie des patients SEP est certainement meilleure aujourd'hui qu'il y a 50 ans. Des statistiques récentes montrent qu'elle est réduite de 6 ans en moyenne chez les hommes et de 4 ans chez les femmes par rapport au reste de la population. Il ne faut pas en conclure cependant que la SEP est plus grave chez l'homme, car on sait que dans une population normale, les hommes meurent également 5 à 6 ans plus tôt que les femmes. En d'autres termes, les hommes atteints de SEP ne meurent pas plus tôt que les femmes souffrant de cette maladie parce qu'ils ont une SEP mais simplement parce que ce sont des hommes.

## **Facteurs pouvant influencer l'évolution de la SEP**

Depuis les premières descriptions de la maladie, certaines circonstances ont été considérées comme pouvant influencer défavorablement son évolution.

### **Traumatismes**

Au début du XX<sup>e</sup> siècle, plusieurs cliniciens ont rapporté une aggravation de la maladie ou l'apparition de poussées dans les suites plus ou moins proches d'un traumatisme. Ce mot recouvre en fait de nombreuses pathologies allant de l'intervention chirurgicale grave à la simple extraction dentaire en passant par les chocs au niveau de la tête ou de la colonne, les fractures, les entorses, les brûlures, les électrocutions, etc...

On a donc considéré longtemps qu'il existait une relation de cause à effet entre ces événements et une modification de l'état clinique des malades et on comprend aisément que de telles situations puissent revêtir une incidence médico-légale. En fait, une coïncidence fortuite entre un traumatisme et l'apparition d'une poussée est d'autant plus fréquente que les traumatismes surviennent trois fois plus souvent chez les patients souffrant de SEP que dans une population normale.

En réalité il était impossible de se faire une opinion valable sur des cas isolés, et seules des études portant sur un nombre important de cas ont permis de résoudre ce problème récemment.

Les premières études, dites rétrospectives parce que faites par compilation d'anciens dossiers, n'ont montré aucune corrélation entre un "traumatisme" au sens large et une aggravation de la maladie. On a pu également préciser que chez une personne n'ayant pas encore présenté de symptômes, la première poussée n'était jamais provoquée par un traumatisme. Une exception : l'électrocution. Dans les quelques cas observés, on note un rapport significatif entre l'accident et l'apparition d'une poussée, tant dans le temps que dans la localisation de l'atteinte neurologique.

Les études plus récentes ont été réalisées de manière prospective, c'est-à-dire en suivant des patients tous les mois pendant plusieurs années, leur demandant de noter soigneusement tous les traumatismes auxquels ils avaient été exposés ainsi que les fluctuations de leur maladie. Ces enquêtes méticuleuses ont confirmé la notion qu'un traumatisme n'influencait pas l'évolution de la SEP, exception faite de l'électrocution.

Sur un plan pratique, il est donc important de savoir que l'on peut en cas de nécessité, procéder à des extractions dentaires ou des interventions chirurgicales chez des malades atteints de SEP sans les exposer au risque d'aggraver leur affection. Incidemment ces mêmes travaux ont également démenti la croyance populaire selon laquelle de nombreux malades se seraient aggravés après avoir subi une ponction lombaire.

## **Infections**

Plusieurs études prospectives ont confirmé que pendant une infection respiratoire, le risque de faire une poussée était multiplié par trois. Ceci concerne davantage les affections virales que bactériennes. Pendant les différents mois de l'année, la fréquence des poussées spontanées (non liées à une infection) reste stable, tandis que celle des poussées associées à une infection montre une augmentation sensible en février et mars, ainsi que de septembre à décembre. Cette augmentation de fréquence correspond très exactement à celle des infections respiratoires pendant ces périodes. Cette incidence défavorable des infections virales respiratoires a été confirmée récemment de façon prospective chez les patients ayant participé à la première étude clinique de l'interféron-bêta.

Deux hypothèses ont été évoquées pour expliquer ce phénomène. La première se réfère à la similitude de structure moléculaire entre certains virus et la myéline ; la seconde, plus vraisemblable, met en cause la sécrétion d'interféron-gamma (IFN-g) au cours des infections virales. On sait en effet que ce médiateur chimique stimule les réactions immunitaires et que son administration à des patients SEP au cours d'essais thérapeutiques provoque une augmentation transitoire du nombre de poussées.

## **Vaccinations**

Les infections virales étant le facteur influençant le plus fréquemment la SEP de façon défavorable, il est logique de tenter de réduire ce risque en recourant aux vaccinations. Cependant, comme le facteur extérieur responsable du déclenchement de la maladie est peut-être viral, et qu'une vaccination entraîne de profondes réactions du système immunitaire, on pourrait craindre qu'elle n'influence défavorablement l'évolution.

Pour savoir si une vaccination pouvait favoriser le déclenchement d'une SEP, une étude a recensé les malades SEP en général et ceux ayant présenté une première

poussée en particulier, parmi un millier de complications neurologiques rapportées à un centre de pharmacovigilance concernant dix-huit vaccins différents. L'étude statistique a montré que l'incidence de nouveaux malades SEP et celle de nouvelles poussées dans la période de trente jours suivant la vaccination sont nettement inférieures à l'incidence spontanée. On peut en conclure qu'aucun de ces dix-huit vaccins n'a déclenché la maladie ni augmenté le risque de poussée. Les quelques rares cas publiés dans la littérature résultent d'une pure coïncidence entre la vaccination et les premiers signes de SEP.

Sur le plan pratique, les questions concernent le plus souvent la vaccination contre la grippe. Les études contrôlées comparant des groupes de malades vaccinés à des patients ayant reçu un placebo ou non-traités, ont permis d'exclure l'hypothèse d'une augmentation des poussées résultant d'une vaccination contre la grippe. Certains auteurs ont même observé une réduction du nombre de poussées et un ralentissement de la progression chez les malades vaccinés par rapport à ceux qui ne l'avaient pas été en période hivernale. La surveillance attentive de 6 malades sur le plan clinique et par des IRM pendant une année avant et une année après vaccination contre la grippe par des virus tués, a montré que les poussées étaient moins fréquentes, que le handicap ne s'aggravait pas et qu'il n'existait pas de nouvelles plaques visibles à l'IRM pendant l'année qui suit la vaccination. Il résulte de ces diverses observations que, sauf cas particulier, la vaccination annuelle contre la grippe est recommandée.

## **Stress et contrariétés**

On se souvient que dans la description de sa maladie, Auguste d'Este en 1822 rapporte que ses premiers symptômes (baisse de vision et troubles de la marche) étaient apparus après un choc émotif. Il avait en effet appris le décès inopiné de l'ami auquel il rendait visite. Charcot lui-même estimait qu'un chagrin, une contrariété familiale ou sociale pouvait favoriser l'apparition de la première poussée. Une autre publication anecdotique de la fin du XIX<sup>e</sup> siècle rapporte qu'un patient avait débuté sa maladie peu de temps après avoir trouvé son épouse au lit avec son amant. Depuis lors, plusieurs travaux ont confirmé ou infirmé cette relation de cause à effet, et à l'heure actuelle il reste difficile de trancher définitivement la question sur des bases scientifiques.

Depuis des siècles déjà, on connaît de nombreuses observations de personnes ayant développé l'une ou l'autre maladie après un stress. Les premières études scientifiques à ce sujet datent du début du XX<sup>e</sup> siècle et concernaient des patients

tuberculeux. Elles ont abouti à l'hypothèse selon laquelle le stress provoquerait une immunodépression et par conséquent une plus grande sensibilité à la tuberculose. De nos jours, ces problèmes sont l'objet d'un grand intérêt et ont donné naissance à une nouvelle discipline : la psychoneuroimmunologie.

Une expérience troublante a montré qu'il est possible de provoquer une immunosuppression "conditionnée" à l'instar des célèbres réflexes conditionnés de Pavlov. On donne à boire à des animaux un liquide contenant de la saccharine (donc de goût sucré) et simultanément on leur injecte un immunosuppresseur. Il s'est avéré qu'il suffisait ensuite de faire boire la boisson sucrée pour provoquer une immunosuppression !

Ces phénomènes font intervenir des circuits complexes incluant certaines régions du SNC, le système endocrinien et le système immunitaire. Les influences réciproques se font par des médiateurs chimiques : hormones endocriniennes, protéines sécrétées par le SNC (neuropeptides) et immunomédiateurs.

En clinique, certaines modifications de ces médiateurs chimiques ont été objectivées mais aucune corrélation biochimique spécifique n'a pu être établie jusqu'à présent entre un épisode de stress et le développement ultérieur d'une maladie particulière. Quoiqu'il en soit il semble bien qu'après un stress il s'installe rapidement un état d'immunodéficience mais qu'il existe un phénomène de rebond après 3 ou 4 semaines. Ceci correspond assez bien au fait que le plus souvent, les patients présentent leur poussée avec un certain retard par rapport à leur contrariété.

Comme pour les traumatismes physiques, les chocs psychologiques sont plus fréquents chez les patients SEP que dans une population saine ou chez des malades atteints d'autres affections neurologiques. Une étude comparant deux groupes de malades SEP a permis de conclure que les malades ayant été victimes de contrariétés avaient présenté 3 à 7 fois plus de poussées, particulièrement si l'émotion avait été violente. Il semble donc que ce soit davantage la gravité du stress plutôt que la fréquence des épisodes qui augmente le risque de présenter une poussée.

Ces études sont rétrospectives pour la plupart, et donc sujettes à critique, mais un travail récent, réalisé cette fois de façon prospective confirme l'existence d'une corrélation entre un stress et l'apparition ultérieure d'une poussée. Cette corrélation est cependant beaucoup moins nette que celle observée après une infection virale.

## **Grossesse**

### **Influence de la SEP sur la grossesse**

La SEP ne modifie pas la fertilité d'une femme. Elle a très peu d'impact sur le développement et le terme d'une grossesse et l'accouchement se passe normalement. Les avortements, les complications pendant la grossesse et au moment de la délivrance, les malformations foetales et les fausses couches ne sont pas plus fréquents. Si les femmes atteintes de SEP ont moins d'enfants, c'est parce qu'elles s'estiment souvent incapables d'élever une famille nombreuse et limitent volontairement les naissances.

### **Influence de la grossesse sur la SEP**

Jusque dans les années 50, il était classique de dire que la grossesse pouvait faciliter l'apparition d'une SEP et avait une influence néfaste sur l'évolution de la maladie. Non seulement la grossesse était déconseillée mais on proposait de stériliser les femmes atteintes de SEP ou on leur conseillait d'avorter.

Diverses études sur un grand nombre de malades ont ensuite été publiées, qui ont totalement modifié cette façon de voir. Il s'est avéré de fait que 3 % seulement des femmes commencent leur maladie pendant la grossesse et qu'elles sont moins handicapées à long terme que celles dont la maladie a débuté avant ou après la grossesse.

La plupart des études rétrospectives ont conclu que les poussées sont moins fréquentes au fur et à mesure que la grossesse progresse, mais cette notion vient d'être remise en question dans une étude prospective récente. Une observation intéressante concerne des examens d'IRM pratiqués chaque mois chez deux patientes SEP avant, pendant et après l'accouchement, et qui ont objectivé une diminution de l'activité des plaques pendant la grossesse et une augmentation sensible après la délivrance.

On considère donc généralement que les poussées sont environ deux fois plus fréquentes pendant les six mois qui suivent l'accouchement et que 20 à 40 % des patientes atteintes de SEP présentent une poussée dans les trois premiers mois du postpartum. De même, si l'on prend comme mesure "l'année postpuerpérale", c'est-à-dire les neuf mois de grossesse plus les trois mois qui suivent l'accouchement, le

risque de poussées est notablement accru par rapport aux autres années.

Cette plus grande fréquence des poussées n'est pas due à des facteurs psychologiques (stress) liés à l'accouchement et reste sans influence sur la progression de la maladie à long terme. D'autre part, l'évolution est la même chez les patientes dont le début de la maladie se situe avant ou après la grossesse. Le fait de ne pas avoir d'enfants ou dans le cas contraire le nombre de grossesses n'influencent pas l'évolution de la SEP.

L'effet protecteur de la grossesse reste difficilement explicable. On l'attribue généralement à l'état d'immunosuppression bien connu qui permet à la femme enceinte de tolérer le fœtus malgré qu'il soit un corps étranger pour son organisme. Cette immunodéficience temporaire expliquerait également une propension à contracter certaines affections virales ou à voir se développer rapidement certains cancers pendant la grossesse. Ces substances immunosuppressives sont sécrétées à la fois par la mère, le placenta et le fœtus. Plusieurs d'entre elles ont été isolées et leur activité a été confirmée en laboratoire. La SEP étant caractérisée par un état d'hyperimmunité, on peut imaginer que ces substances exercent un effet modérateur sur les mécanismes immunitaires associés à l'évolution de la maladie. Cette hypothèse est d'autant plus séduisante que ces substances protègent les animaux contre l'EAE. Certaines d'entre elles ont été essayées comme traitement de la SEP mais ces études restent anecdotiques et jusqu'à présent non concluantes. Il faut noter qu'une influence bénéfique de la grossesse s'observe également dans d'autres affections. Certains l'expliquent par un effet placebo lié aux modifications psychologiques et notamment à un état d'euphorie fréquemment observés au cours de la grossesse.

Sur le plan pratique, aux malades SEP qui s'inquiètent de l'incidence de la grossesse sur la maladie, on peut répondre que la fréquence des poussées est multipliée par deux ou trois dans le postpartum (ou de suite après un avortement) mais qu'à long terme l'évolution du handicap n'est pas influencée défavorablement. Plusieurs travaux récents suggèrent même que les grossesses pourraient avoir un effet protecteur à long terme. Ils concluent en effet qu'un et surtout plusieurs grossesses diminuent le risque de développer une SEP ultérieurement ainsi que celui de présenter une première poussée pendant la gestation. De plus, la grossesse retarderait ou préviendrait le début de la phase progressive chez les femmes atteintes de SEP.

Aucune thérapeutique, en ce compris les corticoïdes, ne peut prévenir une augmentation du nombre des poussées en postpartum. Etant donné que l'exacerbation

des poussées est vraisemblablement en rapport avec une disparition brutale d'un état d'immunosuppression au moment de la délivrance, il serait intéressant d'administrer après l'accouchement l'une ou l'autre des substances immunosuppressives associées à la grossesse, pour tenter de les prévenir.

Pendant la grossesse, en cas de poussées, on utilise la cortisone de préférence à l'ACTH, mais on évitera de l'administrer pendant le premier trimestre étant donné le risque de malformations foetales et de virilisation des foetus de sexe féminin. Pendant les derniers mois de la gestation, la cortisone peut parfois provoquer une dépression du fonctionnement des surrénales du foetus. Les substances agissant sur l'immunité, les antispastiques et les antalgiques employés pour calmer les névralgies du trijumeau seront évités, surtout pendant le premier trimestre. En dehors de ces diverses précautions, la surveillance pendant la période prénatale ne diffère pas de celle d'une grossesse chez une personne en bonne santé. Il faut cependant être attentif aux infections du tractus urinaire et en particulier aux cystites et aux pyélonéphrites.

Le travail s'effectue normalement et une césarienne ne sera envisagée que pour des raisons obstétricales. L'anesthésie épidurale peut être administrée sans problème et n'augmente pas le risque de poussées. Chez les patientes ayant reçu un traitement prolongé par cortisone pendant l'année précédant l'accouchement, on peut craindre une insuffisance de sécrétion des glandes surrénales. Certains recommandent donc de faire une injection intramusculaire d'ACTH (hormone stimulant la production de cortisone) dès l'admission en salle de travail, répétée toutes les 8 heures pendant 24 heures. Après l'accouchement, il est conseillé d'observer une période de repos un peu plus longue que chez une parturiente saine. L'allaitement maternel est sans incidence sur la maladie.

Si la SEP n'a pratiquement pas d'influence sur l'évolution de la grossesse et sur l'accouchement et réciproquement, il ne faut pas oublier que dans certains cas la mère peut éprouver des difficultés pour élever son enfant à cause de son handicap. La décision d'être enceinte doit donc être prise par la patiente et son partenaire en pleine connaissance de cet impact possible de la maladie sur la vie familiale. Incidemment les contraceptifs n'ont aucune influence péjorative sur la maladie, ils pourraient même avoir un effet protecteur. On a constaté en effet que dans l'arthrite ankylosante, qui est également une affection immunitaire, les malades sous contraceptifs font moins de poussées. De plus, expérimentalement, les contraceptifs ont un effet protecteur sur l'EAE. Un tel effet protecteur n'a jamais été observé cependant chez les patientes atteintes de SEP.

## Exercices physiques, fatigue et température

En 1890 un neurologue allemand décrit l'apparition de diplopie transitoire après un exercice physique chez plusieurs malades SEP. Il rapporta également le cas d'un patient resté près d'un calorifère pendant un certain temps et qui développa rapidement une perte de force dans la jambe droite, une insensibilité du bras gauche et surtout une baisse importante de la vision qui disparurent après quelques heures. Ces observations sombrèrent dans l'oubli mais en 1961, un ophtalmologue, allemand également, décrit un patient qui présentait de la diplopie et un déficit du champ visuel après une lecture ou des exercices physiques prolongés. Se référant au neurologue ayant décrit ce phénomène pour la première fois, il l'appela "syndrome de Uhthoff". En fait ce phénomène peut s'observer dans diverses circonstances mais le plus souvent après une élévation de la température corporelle (hyperthermie).

Dans son manuscrit tenu de 1822 à 1846, François d'Este rapporte en détail le traitement de sa maladie par des bains chauds, à température croissante, sans signaler d'aggravation. Au début du XX<sup>e</sup> siècle, les bains chauds étaient encore appliqués chez des malades souffrant de SEP et plusieurs observations d'aggravations neurologiques furent alors rapportées. Ces données ont été confirmées par la suite et on considère actuellement que 80 % des malades s'aggravent lorsqu'ils font une hyperthermie et que 60 % développent même de nouveaux symptômes. Les patients qui ont une forte fièvre à l'occasion d'une grippe ou d'une infection pulmonaire en font souvent l'expérience.

Ces observations ont été à la base d'un test pour confirmer le diagnostic de SEP qui fut utilisé jusqu'au début des années 80. Il consistait à réchauffer un malade pour observer une aggravation transitoire des symptômes préexistants, ou l'apparition de nouveaux signes. Cette méthode appelée "test du bain chaud" perdit beaucoup de son intérêt après la publication de plusieurs cas dont l'aggravation avait été définitive.

Nous n'avons pas d'explications valables concernant les mécanismes qui sont à la base d'une aggravation de la SEP lors d'une hyperthermie, d'exercices physiques prolongés, ou d'une fatigue excessive. Certains pensent que la conduction nerveuse au niveau d'un nerf dont la myéline est endommagée est sensible aux changements de température et qu'elle s'adapte moins bien à une surcharge de travail. Il est curieux de constater que chez les patients sensibles à ce phénomène, il suffit d'un réchauffement de la température interne de 0,5 degré centigrade pour qu'il se produise. Etant donné que des variations spontanées de la température de 0,25 à 0,5 degrés surviennent chez chacun d'entre nous au cours de la journée, on se demande pourquoi ce phénomène ne s'observe pas plus souvent. On pense donc que des

facteurs biochimiques non identifiés jusqu'à présent, sont davantage responsables qu'une simple augmentation de la température.

En pratique il est conseillé aux patients ayant une SEP d'éviter les efforts physiques prolongés, de s'exposer au soleil, et de prendre un bain très chaud. Lorsqu'ils se sentent fatigués, ils doivent se reposer et ne pas lutter contre cette fatigue qui en général disparaît après quelques instants de repos.

## **LE DIAGNOSTIC**

### **Diagnostic clinique**

Jusqu'il y a peu de temps, le diagnostic de SEP fut posé uniquement sur les signes cliniques et dans la plupart des cas il ne pouvait être donné avec certitude avant plusieurs années d'évolution.

Les deux caractéristiques essentielles de la SEP sont la multiplicité des atteintes du SNC dans le temps et dans l'espace. La multiplicité dans le temps signifie que l'évolution de la maladie se fait par poussées et rémissions, à des intervalles variables. La multiplicité dans l'espace signifie que les plaques concernent simultanément ou successivement plusieurs régions du SNC.

Ces critères ne s'appliquent pas aux formes progressives d'emblée qui, on le sait, ne présentent jamais de poussées. On exige dans ce cas une progression constante de l'atteinte neurologique depuis au moins 6 mois, et sans périodes d'amélioration sensible.

Le diagnostic était parfois difficile dans les formes dites monosymptomatiques, c'est-à-dire où les troubles cliniques isolés ou répétitifs traduisaient l'atteinte d'une seule région du SNC, par exemple les nerfs optiques. Dans ces cas particuliers, il était habituel de pratiquer divers examens techniques, radiologiques le plus souvent, destinés à écarter d'autres diagnostics possibles. On parlait alors de diagnostic d'exclusion, c'est-à-dire que l'on posait le diagnostic de SEP parce qu'on n'avait pas pu mettre en évidence une autre pathologie expliquant les symptômes cliniques. Actuellement, si le diagnostic ne peut être posé avec certitude sur le plan clinique, mais que les résultats des examens du LCR, des potentiels évoqués et surtout de l'IRM sont pathologiques, on parle de SEP "certaine sur base des examens de laboratoire" (laboratory supported definite multiple sclerosis).

### **Diagnostic paraclinique**

#### **Le liquide céphalo-rachidien**

Le premier examen "paraclinique", comme disent les médecins, qui permet de

cerner davantage le diagnostic fut l'étude du LCR obtenu par ponction lombaire. Au début des années 60, des chercheurs mirent en évidence la présence de protéines anormales dans le LCR des malades SEP. On utilise pour ce faire une technique permettant de séparer les protéines en les soumettant à un champ électrique qui les fait migrer selon leurs tailles respectives dans un milieu spécial (électrophorèse). On peut ensuite les colorer et les identifier. Les protéines les plus étudiées sont les IgG, c'est-à-dire des anticorps dont la présence traduit l'existence de réactions immunitaires au niveau du SNC. Ces IgG se manifestent par des bandes colorées dont le nombre peut dépasser la vingtaine. Etant donné que chaque bande représente un anticorps, c'est-à-dire une protéine sécrétée par une seule variété de lymphocyte B (un clone), leur multiplicité a été décrite sous le nom d'aspect "oligoclonal". On peut également doser chimiquement les IgG dans le LCR et calculer la quantité sécrétée à l'aide d'une formule mathématique.

L'association de ces deux méthodes et leurs perfectionnements successifs ont permis de mettre en évidence ces IgG chez 95 % des malades atteints de SEP. Cependant, d'une part, il existe des SEP certaines chez qui les IgG ne se retrouvent pas, et d'autre part des réactions immunitaires dans le SNC s'observent également dans d'autres affections neurologiques. Il n'empêche que, associé aux symptômes neurologiques, cet examen technique a permis de poser le diagnostic plus précocement dans des cas douteux sur le plan clinique.

### **Les potentiels évoqués**

Dans les années 70, des techniques neurophysiologiques appelées "potentiels évoqués" ont été progressivement introduites dans notre arsenal diagnostique.

Lorsqu'on applique un faible courant sur la peau au niveau d'un membre, il provoque un influx nerveux qui se propage le long des nerfs sensitifs puis de la moelle épinière, pour aboutir au cortex cérébral dans la région sensitive. Cet influx peut être enregistré à divers endroits le long de son trajet et finalement au niveau de la peau du crâne. Il ne représente que quelques millièmes de volt et sa détection exige une énorme amplification. De ce fait, les potentiels parasites (artéfacts) sont également amplifiés. Pour les éliminer et ne garder que le potentiel évoqué sensitif, on est obligé de répéter plusieurs centaines de fois le stimulus et son enregistrement. Chaque courbe correspondant à un stimulus est gardée en mémoire et est additionnée aux précédentes. Seules les courbes qui se reproduisent d'une fois à l'autre sont conservées. Ce procédé de "sommation" permet d'éliminer les artéfacts et explique pourquoi l'examen dure parfois plus d'une demi-heure.

Le temps entre le moment où on stimule la peau de la jambe par exemple et celui où on enregistre un potentiel soit au niveau de la moelle soit au niveau du cerveau, s'appelle "temps de latence". Il représente la durée du parcours de l'influx depuis son origine jusqu'au moment où il atteint la région où il est enregistré. Suivant l'influx sensitif étudié, ces temps sont de l'ordre de quelques millisecondes à une centaine de millisecondes.

Plusieurs formes de sensibilité ont été explorées de cette façon : la sensibilité tactile au niveau des bras et des jambes (potentiels évoqués somesthésiques), la vision (potentiels évoqués visuels), et l'audition (potentiels évoqués auditifs et du tronc cérébral).

Lorsqu'il existe une lésion du système nerveux sur le trajet d'un influx, celui-ci est ralenti et le potentiel évoqué est retardé. Ces techniques permettent de mettre en évidence des troubles de conduction avant même qu'ils ne provoquent de signes cliniques. Il n'est pas rare de trouver des potentiels évoqués visuels anormaux chez un malade qui ne se plaint pas de la vue. Cela signifie qu'il a présenté une légère névrite optique asymptomatique. Sa détection par les potentiels évoqués permet ainsi d'objectiver une lésion d'une région précise du SNC qui, s'il existe déjà une lésion isolée se traduisant par d'autres signes cliniques, permettra d'affirmer la multiplicité dans l'espace.

Depuis quelques années, on recourt également à la technique des "potentiels évoqués moteurs". Comme leur nom l'indique, ils explorent non la conduction des voies sensitives mais celle des voies motrices. On provoque une stimulation du cortex moteur au travers du crâne soit par un courant électrique, soit de préférence par un champ magnétique. Cette stimulation de cellules motrices cérébrales provoque un influx nerveux qui se propage le long des voies motrices jusqu'au niveau des muscles du bras ou de la jambe où il provoque un petit mouvement enregistrable. Suivant la distance entre le cerveau et le muscle qui répond, le temps de latence varie de 10 à 25 millisecondes. Dans la SEP cette technique permet de mettre en évidence des lésions des voies motrices ne se traduisant pas encore par une perte de force perceptible par le patient. Son intérêt est donc le même que celui des potentiels évoqués sensitifs.

### **La tomographie axiale computerisée (TAC)**

La tomographie axiale computerisée, plus communément appelée "scanner" est

une technique basée à la fois sur l'absorption différentielle des rayons X (RX) par les tissus et la possibilité d'examiner sélectivement une "tranche" d'un organe.

En fait, la pellicule photographique qui, en radiographie conventionnelle, enregistre les RX ayant traversé les tissus, est remplacée par des minicompteurs juxtaposés qui mesurent la quantité de RX à l'entrée et la sortie d'un organe: le cerveau par exemple. La différence donne une mesure quantitative de l'absorption des RX dans le volume du tissu cérébral correspondant à chaque compteur. Ces chiffres sont transformés par un programme informatique en images graduées du blanc au noir. Plus il existe de compteurs, meilleure est la définition de l'image générée par l'ordinateur.

Le scanner est beaucoup plus sensible et plus performant que les techniques radiologiques conventionnelles et on espérait donc qu'il nous permettrait de mieux voir les lésions cérébrales de la SEP. Malheureusement, seules les grandes plaques périventriculaires sont visibles, ainsi que l'atrophie de la substance blanche en rapport avec la sclérose. Dans quelques cas exceptionnels, l'injection de grandes quantités de produits de contraste a permis de mettre en évidence leur passage dans le tissu cérébral au niveau des lésions actives associées à des troubles de la perméabilité capillaire.

Le scanner s'est donc montré plutôt décevant en SEP, ne nous permettant pas en particulier d'améliorer sensiblement la qualité de notre diagnostic.

### **L'imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Le principe de la résonance magnétique nucléaire a été découvert en 1946 de manière indépendante par deux chercheurs américains, F. Bloch et E. Purcell, qui reçurent ensemble le prix Nobel en 1952.

L'utilisation clinique de ce phénomène fut retardée pour des raisons techniques, notamment la construction d'aimants de grande taille avec un champ magnétique uniforme. Les premières images de tubes remplis d'eau furent obtenues en 1973, celles réalisées chez un être vivant (souris) en 1974, chez l'homme (thorax) en 1976 et celles du cerveau en 1981, précisément chez des patients atteints de SEP. Très rapidement, il s'avéra que cette technique était un progrès considérable dans la connaissance de cette maladie et il est donc utile d'en résumer les principes de base.

Environ deux tiers des noyaux atomiques émettent un très faible champ

magnétique dû à leur rotation sur eux-mêmes comme des toupies. Le noyau de l'hydrogène se retrouve dans tous les tissus, notamment en tant que constituant des molécules d'eau (H<sub>2</sub>O) et possède un des champs magnétiques les plus puissants. L'IRM met à profit ces deux propriétés pour obtenir des images des divers tissus du corps humain.

Dans des conditions normales, les faibles champs naturels ne sont pas mesurables parce que, leurs axes étant orientés au hasard, ils ne s'additionnent pas.

Lorsque le cerveau est placé dans un champ magnétique, les axes des toupies moléculaires s'orientent parallèlement à ce champ, les uns vers la droite, les autres vers la gauche. Parmi les millions de noyaux ainsi alignés, quelques uns seulement sont orientés davantage vers une des deux directions, et cette inégalité est suffisante pour mesurer le très faible champ magnétique qui en résulte.

La résonance est un phénomène physique qui s'observe entre deux systèmes présentant des vibrations ou des oscillations. Elle consiste en un transfert d'énergie de l'un à l'autre, qui est maximale lorsque les fréquences des deux systèmes coïncident: on dit qu'elles sont en phase. On sait que des poussées exercées sur le siège d'une balançoire entraînent des oscillations d'autant plus grandes que la force est appliquée dans le sens du mouvement de la balançoire. On connaît également l'expérience du verre placé à proximité d'un bruit aigu et puissant, qui entre en résonance, accumule l'énergie et se brise.

Lorsque les noyaux se trouvent dans un champ magnétique extérieur, ils tournent sur eux-mêmes et leurs axes de rotation sont parallèles au champ. Ils ressemblent à des toupies tournant sur leurs pointes et dont l'axe est strictement perpendiculaire au sol.

Si ces noyaux sont soumis à un second flux électromagnétique latéral, perpendiculaire à leur axe et donc au premier champ magnétique, cet axe ne reste pas parallèle au premier champ mais s'en écarte. Ces noyaux ressemblent alors à des toupies penchées dont l'axe s'écarte de la verticale, l'extrémité supérieure décrivant lentement un cercle dans l'espace. Ce mouvement particulier (appelé précession) produit un courant alternatif qui peut être détecté par des antennes. C'est ce courant, ce signal, qui est traité par ordinateur pour acquérir une image.

Lorsque le deuxième flux électromagnétique est interrompu, les noyaux reprennent progressivement leur position première, leur axe étant alors à nouveau parallèle au champ magnétique principal. Ce mouvement, appelé relaxation, libère de l'énergie cinétique qui est transmise aux molécules et aux structures voisines. Le

temps de relaxation correspondant à ce phénomène est appelé T1 (temps de relaxation longitudinale).

D'autre part, les noyaux placés dans un champ magnétique ne sont pas homogènes. Après excitation, leur mouvement de précession est le même pour tous, mais après un certain temps ils échangent de l'énergie entr'eux et certains acquièrent un mouvement différent. Les différences entre les noyaux deviennent de plus en plus grandes avec le temps, l'ensemble retourne à l'état initial, anarchique, chacun ayant sa direction particulière, et aucun champ magnétique n'est alors enregistrable. Le temps de retour à ce champ magnétique zéro s'appelle T2 (temps de relaxation transverse): il dépend de la rapidité avec laquelle les noyaux se déphasent les uns par rapport aux autres.

Il est important de connaître ces phénomènes parce que ce sont ces deux temps de relaxation qui permettent d'obtenir des images aussi contrastées et détaillées du tissu cérébral.

Pendant le temps de relaxation T1, l'énergie cinétique est transmise sous forme de chaleur aux structures voisines et provoque sur leurs noyaux un phénomène de résonance dont l'ampleur est fonction de leur taille moléculaire. Pour un même échange thermique, l'eau acquiert une fréquence beaucoup plus élevée que les grandes molécules de protéines et de graisses qui, partant d'une fréquence plus élevée, auront un temps de relaxation plus long. D'autre part, les molécules d'eau attachées à de grosses molécules acquièrent une fréquence moins élevée que celles qui sont libres. On peut ainsi distinguer l'eau "libre" du liquide céphalo-rachidien de celle contenue dans les cellules ou espaces intercellulaires. C'est également avec cette technique que l'on met le mieux en évidence le passage d'un produit de contraste dans le tissu cérébral. Le produit apparaît sous forme de taches blanches alors que les plaques, moins visibles avec cette technique, sont noires.

Le même phénomène existe pour le temps de relaxation T2. L'inhomogénéité des noyaux dans un tissu fait que la rapidité avec laquelle ils s'écartent du mouvement de précession initial, uniforme, est différente à divers endroits de ce tissu. En d'autres termes, le temps de relaxation T2 est fonction de la nature chimique d'un tissu. C'est en T2 que l'on voit le mieux les plaques qui s'observent sous forme de taches blanches.

On peut également mesurer ces temps de relaxation. Dans l'eau libre, le temps de relaxation T1 est très long (de l'ordre de 2 secondes) alors que dans les graisses et les protéines il est court (environ 200 millisecondes). Les valeurs du temps de

relaxation T2 sont plus courtes, variant de 30 à 500 millisecondes en fonction du tissu.

Des progrès techniques (tels que le "transfert de magnétisation") permettent chaque année d'améliorer la qualité des images et de mieux mettre en évidence la présence d'oedème, de faire la différence entre la destruction récente ou ancienne de la myéline, de déceler les zones de synthèse de nouvelle myéline ou de destruction des axones, etc...

Enfin le fait de modifier le champ magnétique d'un ou plusieurs noyaux situés à l'intérieur d'une molécule affecte les propriétés physiques de la molécule tout entière. Ce phénomène appelé "chemical shift" peut être détecté en spectroscopie et permet l'étude de la composition chimique d'un corps. Ce fut d'ailleurs la première application de la résonance magnétique en recherche industrielle il y a de nombreuses années. Il devient donc possible de comparer la quantité de certaines protéines, d'acides aminés ou de graisses dans le tissu cérébral normal et dans les plaques, de comparer les différences entre les plaques jeunes ou anciennes, d'étudier les zones de destruction de la myéline, etc... Ces techniques permettent également des comparaisons entre l'aspect des lésions sur les images et les anomalies biochimiques qui leur sont associées.

Au début des années 80, dès la mise sur le marché des premiers appareils quoique peu performants à l'époque, on s'est rapidement rendu compte que l'IRM constituait en SEP un progrès spectaculaire dans la mise en évidence des plaques en général et des troubles de la perméabilité capillaire associés aux lésions actives en particulier.

Les premières comparaisons des performances respectives du scanner et de l'IRM pour déceler les plaques cérébrales ont montré que dans un groupe de dix patients, 19 plaques étaient visibles au scanner et 112 à l'IRM. D'autre part, chez des patients décédés peu après avoir subi une IRM, la comparaison des clichés avec les tranches du cerveau correspondantes a montré une corrélation étonnante entre les plaques et leur image.

On sait qu'avant l'ère de l'IRM le diagnostic de SEP reposait surtout sur les examens cliniques. En 1983, un comité d'experts a proposé de nouvelles directives prenant en considération divers examens techniques qui permettent d'objectiver des anomalies parfois cliniquement silencieuses tels que les potentiels évoqués, les altérations du LCR et l'imagerie cérébrale (scanner et IRM). Ces techniques en objectivant une lésion asymptomatique permettent de confirmer la multiplicité de

l'atteinte du SNC, critère fondamental du diagnostic. C'est ainsi que l'on parle aujourd'hui non seulement de SEP certaine sur le plan clinique, mais également de SEP certaine sur base d'examens complémentaires.

Malheureusement, on fut rapidement déçu de constater le peu de corrélation entre les lésions observées à l'IRM et l'état clinique des patients. Il n'est pas rare en effet que les formes bénignes se présentent avec de nombreuses lésions à l'IRM, alors que des patients très handicapés n'ont que deux ou trois lésions cérébrales visibles. Certaines observations peuvent s'expliquer. C'est ainsi qu'une paralysie des jambes résulte le plus souvent d'une plaque au niveau de la moelle épinière, région difficile à examiner en IRM, même avec les techniques actuelles. Une seule lésion mal placée dans le SNC, c'est-à-dire dans une zone commandant des fonctions importantes, provoque des troubles cliniques bien plus spectaculaires que ceux résultant de nombreuses lésions situées dans la substance blanche autour des ventricules. Le plus grand nombre des lésions observées restent silencieuses cliniquement et on estime que 5 % seulement d'entr'elles se traduisent par des signes cliniques.

Il faut savoir que les images observées sur l'IRM ne sont pas spécifiques de la SEP; elles témoignent simplement de l'existence d'un oedème local ou d'une destruction de la myéline. Or ces phénomènes existent également dans d'autres affections telles que l'hypertension artérielle, les thromboses cérébrales, certaines déficiences métaboliques (vitamine B12) et dans des maladies infectieuses (maladie de Lyme). Heureusement la plupart de ces pathologies surviennent en général chez des personnes relativement âgées (la maladie de Lyme exceptée), alors que la SEP commence vers 30 ans. La spécificité de l'IRM, c'est-à-dire sa fiabilité pour poser le diagnostic de SEP, est donc très élevée chez l'adulte jeune mais diminue au-delà de 50 ans.

L'aspect des lésions en IRM est différent suivant la forme de la maladie. Les formes chroniques progressives présentent, en général, plus de lésions que les formes bénignes ou les formes rémittentes progressives, et ces lésions sont localisées surtout au niveau du tronc cérébral et du cervelet. Au niveau cérébral, elles ont tendance à fusionner et sont donc souvent de grande taille. Rappelons que certaines formes bénignes présentent parfois un nombre de lésions cérébrales impressionnant, malgré un état clinique quasi normal.

Certains troubles psychiatriques et des fonctions cognitives semblent présenter de meilleures corrélations avec les lésions décelées à l'IRM que le handicap physique. L'existence de troubles psychiatriques est fréquemment associée à des lésions au niveau des lobes temporaux. Dans les états démentiels par contre, on

observe souvent une perte de myéline importante (et donc une atrophie) du corps calleux, c'est-à-dire des fibres nerveuses qui connectent les deux hémisphères. Les troubles de la mémoire des faits récents et les facultés d'abstraction, de raisonnement, de concept, d'expression verbale et de résolution des problèmes visuo-spatiaux sont étroitement associés au volume total des lésions.

Notre connaissance de l'évolution réelle de la maladie, ce que l'on appelle son "histoire naturelle" s'est considérablement enrichie grâce à de fréquents examens d'IRM, répétés chez le même malade à intervalles réguliers, et grâce également à l'utilisation d'un produit de contraste (Gadolinium) permettant de déceler les troubles de perméabilité des capillaires cérébraux.

Les premières séries d'IRM chez un même malade ont été réalisées sans produit de contraste. Elles nous ont appris que l'activité réelle de la maladie dans la forme rémittente était beaucoup plus importante que ce que l'observation clinique ne pouvait laisser supposer. En fait, l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM est 5 à 10 fois plus fréquente que celle de nouveaux signes cliniques. C'est ainsi que des lésions apparaissent et disparaissent, se réunissent puis se séparent, augmentent et diminuent de volume, le plus souvent sans aucun changement de l'état du malade.

L'utilisation d'un moyen de contraste a permis de mettre en évidence des troubles de la perméabilité cérébrale bien localisés, se traduisant par un passage du produit dans le tissu cérébral visible avec la technique en T1. L'examen du cerveau d'un patient décédé immédiatement après une IRM a permis de constater que ces images correspondaient à des plaques "actives", c'est-à-dire présentant au microscope des signes nets d'inflammation caractérisée par une accumulation de lymphocytes autour des vaisseaux et associée à un oedème localisé. Les études sériées chez un même malade ont montré que ce passage anormal disparaît en général après un mois et ne persiste jamais plus de six mois. Presque toujours, à ces images typiques de plaques actives font suite de nouvelles plaques visibles en T2. Il semble donc que ces troubles de perméabilité représentent la première pathologie qui donne naissance à une plaque. Ils sont un témoin précieux de l'activité infraclinique de la maladie, autrement dit de la partie non visible de l'iceberg.

Ces études sériées nous ont également appris que le nombre de plaques actives par an était 5 à 6 fois plus élevé dans les formes progressives secondaires que dans les formes progressives primaires qui, sur le plan clinique, n'évoluent cependant pas de façon très différente.

Utilisée d'abord pour établir le diagnostic et ensuite pour mieux connaître

l'évolution réelle de la maladie, l'IRM est employée aujourd'hui pour objectiver l'effet d'un traitement sur son activité. Les premières observations furent faites à l'occasion du traitement des poussées par la cortisone et ont montré que l'administration intraveineuse de hautes doses fait disparaître en quelques jours la prise de contraste dans près de 80 % des lésions actives. Ceci coïncide souvent avec une amélioration clinique et suggère que la cortisone agit en restaurant une perméabilité normale des capillaires et en freinant la destruction de la myéline.

Jusqu'il y a quelques années, les essais cliniques pour ralentir l'évolution de la maladie se sont révélés inefficaces et les études en IRM chez ces patients n'ont montré aucune réduction ni de l'activité des lésions ni de leur progression en nombre ou en volume. Une diminution nette des plaques actives sous l'effet d'un traitement par un immunosuppresseur puissant (mitoxantrone) a été publiée en 1990. En 1993 une étude américaine avec l'interféron-bêta a montré chez les patients traités une réduction nette du nombre des lésions actives, de leur fréquence annuelle ainsi que de l'apparition de nouvelles plaques. Ces résultats impressionnants contrastent avec un effet favorable mais modeste du traitement sur la fréquence des poussées et avec le peu d'effet sur la progression de la maladie. L'impact de l'IFN-b sur les lésions observées à l'IRM fut un élément déterminant dans la décision du Ministère de la Santé Américaine de reconnaître, pour la première fois dans l'histoire de la SEP, un médicament comme traitement causal de cette maladie.

## LE TRAITEMENT

### Les premières tentatives

La première attitude de la médecine vis-à-vis du traitement de la SEP semble avoir été plutôt défaitiste, puisque les médecins appelés au chevet de Sainte Lidwina au XV<sup>e</sup> siècle y voyaient la main de Dieu et s'estimaient dépassés par le problème. Par contre, dans son journal, François d'Este au XIX<sup>e</sup> siècle fait déjà mention de nombreux traitements médicamenteux ou physiques qui lui furent appliqués dans l'espoir d'améliorer son sort.

Avant la première guerre mondiale, nous n'avions aucune idée des causes de la SEP et les traitements proposés par la médecine officielle étaient basés sur des observations de hasard ou sur des hypothèses plus ou moins raisonnables quant à l'origine de la maladie.

C'est ainsi que des médicaments destinés à rendre le sang moins coagulable ont été prescrits dans l'idée que les plaques résultent de multiples petites thromboses des vaisseaux cérébraux. L'hypothèse de micro-embolies graisseuses comme point de départ de la SEP est encore défendue par quelques neurologues de nos jours.

Divers régimes ont été proposés, les uns pauvres en graisses sur base de ce que la SEP est plus fréquente dans les pays grands consommateurs de graisses, ou riches en hydrates de carbone dont le taux sanguin semblait déficient chez les malades SEP.

Plusieurs techniques de "désensibilisation" ont été employées dans l'idée, à cette époque déjà, que la SEP était une maladie allergique donc hyperimmunitaire du SNC. Malheureusement, nos connaissances dans ce domaine étaient très limitées et ces essais sont restés infructueux. Il en fut ainsi de diverses substances, et notamment de certains enzymes administrés pour provoquer un "choc", de même que de l'"autohémothérapie" qui consistait à prélever du sang chez un patient par voie veineuse pour lui réinjecter immédiatement par voie intramusculaire.

Des transfusions sanguines répétées ont été prescrites dans l'espoir d'apporter au patient une résistance à la maladie qui lui fait défaut et que les personnes saines possèderaient. Cette hypothèse n'est pas dénuée de tout fondement et fut à la base de plusieurs études cliniques plus récentes avec le "facteur de transfert", substance non identifiée, extraite de lymphocytes et qui, dans certaines maladies, peut en effet

conférer une résistance. Dans la SEP, ces divers essais se sont révélés inopérants.

Des médications antituberculeuses ont été conseillées par un neurologue de renommée mondiale, sur base de ce qu'un de ses malades, atteint à la fois de tuberculose et de SEP, avait vu son état neurologique amélioré après avoir été traité pour sa tuberculose.

Enfin des essais thérapeutiques plus discutables ont également été réalisés, notamment l'injection intraveineuse d'un colorant (rouge trypan) dans l'optique de restaurer et de renforcer l'étanchéité des capillaires cérébraux dont on sait qu'elle est compromise en effet au niveau des plaques. Ce traitement n'eut d'autre effet, faut-il le dire, que de transformer les patients en homards cuits sans aucun bénéfice clinique.

Il n'est donc pas surprenant que l'idée même de traiter la SEP ait été considérée comme une utopie et mal considérée par les milieux neurologiques de l'époque. Peu après la dernière guerre mondiale, un grand neurologue américain disait à ses collègues : "Si vous voulez ruiner votre carrière scientifique, publiez quelque chose de positif dans le domaine du traitement de la SEP".

### **Médecine parallèle et médecine officielle**

Ce désintérêt du monde neurologique pour le traitement de la SEP et cette impuissance de la médecine officielle non seulement à la guérir mais à ralentir son évolution a fait que de nombreux malades se sont tournés par déception vers des médecines parallèles et cette attitude est encore courante aujourd'hui.

Les patients posent souvent la question de savoir quelle place peut occuper la médecine parallèle dans le traitement de la SEP et quelle est l'attitude de la médecine officielle à cet égard.

On entend dire en effet que, puisque la médecine officielle admet qu'elle est incapable de "guérir" la SEP, elle devrait avoir l'esprit ouvert à toute autre possibilité d'améliorer le sort des malades. Certains pensent même que, en collaborant, ces deux médecines seraient sans doute plus efficaces que chacune d'elles séparément.

Il faut d'abord rappeler que, si la médecine officielle ne peut encore guérir la SEP au sens propre du terme, elle est capable cependant de la maîtriser chaque jour davantage, et la preuve en est que l'espérance de vie des malades a doublé au cours de ces trente dernières années. De plus, depuis deux ans, nous disposons de

médicaments qui freinent la progression de la maladie lorsqu'ils sont administrés à son début.

Il faut également replacer les choses dans leur contexte et rappeler que les maladies se répartissent en deux catégories : d'une part celles provoquées par une lésion d'un tissu ou d'un organe - ce sont les maladies dites organiques - et d'autre part, les maladies dites "fonctionnelles" au cours desquelles certaines fonctions importantes de l'organisme sont perturbées sans qu'il soit possible de mettre une lésion en évidence.

En ce qui concerne les maladies organiques, la médecine officielle connaît, sinon toujours la cause, du moins les mécanismes pathologiques responsables des lésions. Par le fait même, elle peut presque toujours y apporter remède par des moyens médicaux ou chirurgicaux.

Ces remèdes qui sont le plus souvent des médicaments sont les héritiers de la médecine grecque, dit "galénique", parce qu'enseignée par Galien. Les effets sont obtenus à partir de substances actives provenant de plantes, d'animaux ou de minéraux. Personne ne songe à nier l'action de ces produits naturels, parfois dangereux comme les champignons toxiques ou le venin de serpent. Avant la seconde guerre mondiale, les pharmacies étaient encore de magnifiques officines emplies de tiroirs et de bocaux, chacun portant le nom latin de ces plantes.

Avec le développement de la pharmacologie et de la chimie, les pharmaciens ont progressivement remplacé les tiroirs par des vitrines sur les étagères desquelles se trouvent des boîtes contenant les principes actifs purifiés et fabriqués par l'industrie pharmaceutique.

La synthèse de ces substances et l'étude de leur action sur l'organisme ont été faites depuis la fin du XIX<sup>e</sup> siècle suivant les principes de la médecine expérimentale énoncés par Claude Bernard. Ainsi est née la médecine officielle qui partage avec les autres disciplines scientifiques le même mode de raisonnement et de logique.

Les médecins parlent le même langage et utilisent les mêmes méthodes de travail que les physiciens ou les chimistes, ce qui leur permet d'intégrer ces disciplines dans l'exercice de leur art et d'améliorer ainsi leurs possibilités thérapeutiques. La médecine officielle est l'héritière en ligne directe d'une médecine empirique au départ mais qui, avec le siècle des lumières et le développement industriel, s'est imposé un mode de travail rigoureux, rationnel, scientifique. Il est donc logique qu'elle représente officiellement l'art de guérir dans notre société.

A côté des affections dites organiques, on connaît d'autres maladies dites "fonctionnelles" dans lesquelles les grandes fonctions de l'organisme (motilité, sensibilité, système digestif, comportement d'un individu, etc...) sont perturbées, sans qu'il soit possible de mettre en évidence une lésion d'un tissu ou d'un organe. Il est normal que, devant les difficultés de la médecine officielle à comprendre et à traiter ces maladies fonctionnelles, d'autres tentatives se soient développées de manière parallèle.

Il existe une certaine confusion dans ce groupe de médecines parallèles pouvant porter préjudice à certaines d'entr'elles. Plusieurs techniques reprennent des moyens thérapeutiques qui furent à la base de la médecine officielle, notamment les plantes et les minéraux, comme l'homéopathie ou la phytothérapie. D'autres, comme l'acupuncture, sont l'héritage de traditions médicales millénaires chinoises, qui n'auraient pas traversé impunément autant de siècles si elles étaient totalement inefficaces. Le yoga constitue également un apport intéressant des civilisations orientales qui, appliqué à bon escient, peut certainement rendre service par la relaxation musculaire et la maîtrise de certaines fonctions qu'il apporte. Ces médecines parallèles sont donc en fait l'héritage soit des anciens traitements de la médecine conventionnelle, soit d'une culture millénaire fondamentalement différente de la nôtre mais nous devons essayer de comprendre. Il faut cependant que ceux qui appliquent ces médecines parallèles et qui sont parfois des médecins, aient conscience de leurs limites et se gardent de vouloir "guérir" des maladies organiques, comme la SEP.

On peut donc admettre que "certaines" médecines parallèles se révèlent utiles dans des situations cliniques complexes. Des malades souffrant d'une affection organique peuvent en effet présenter des troubles fonctionnels, le plus souvent des phénomènes sensitifs, douloureux, et l'on peut recourir à la médecine parallèle pour tenter de les soulager, pour autant que l'on n'oublie pas qu'il s'agit de soulager et non de guérir.

Malheureusement, à côté de ces médecines parallèles qui peuvent être utiles dans des circonstances bien précises, il en existe d'autres, chaque jour plus nombreuses, ne reposant sur aucune base empirique ou expérimentale crédible, et qui sont exercées par des gens dont la motivation principale est le plus souvent de s'enrichir au dépens des malades.

Les études cliniques réalisées par la médecine officielle sont soumises à une réglementation très stricte et proposées préalablement à un comité d'éthique. Un des

critères est que, les malades n'étant pas des animaux d'expérience, il faut avoir de sérieuses raisons de croire que le traitement proposé est supérieur à ceux qui existent déjà. Si, comme c'est le cas dans la SEP, nous ne disposons d'aucun traitement susceptible de "guérir" la maladie, le critère se réduit à exiger une toxicité acceptable du produit investigué, en plus d'arguments expérimentaux ou théoriques plaidant en faveur d'une action favorable possible. Les médicaments officiels sont soumis à une législation et à un contrôle très stricts avant d'être mis sur le marché. Ceci est dû à leur activité pharmacologique réelle qui doit rester dans des limites de sécurité. Ils sont donc testés sur le plan de leur pureté chimique, de leurs propriétés pharmacologiques et de leurs effets indésirables possibles.

Aucune des drogues utilisées par les médecines parallèles ne subit un tel contrôle pour la simple raison qu'elles ne sont pas plus nocives pour l'organisme qu'une tasse de thé ou de café. Le public en est bien conscient, puisqu'une des raisons invoquées pour y recourir est de dire : "si ça ne fait pas de bien, ça ne peut certainement pas faire de tort". Cette façon de raisonner admet implicitement que ces substances n'ont guère d'activité pharmacologique.

Il peut arriver cependant que la médecine parallèle provoque des accidents. Rappelons que des malades souffrant de SEP sont morts d'une encéphalite allergique après injections sous-cutanées de cerveau de porc en Autriche et en Bulgarie. D'autre part, l'arrêt, souvent exigé, d'un traitement médical ou un retard à consulter un spécialiste dû à un traitement parallèle intercurrent peuvent avoir de lourdes conséquences.

Avant d'envisager certains traitements parallèles, il est donc prudent de demander conseil à son neurologue. Le plus souvent, il ne s'opposera pas à un essai de traitement parallèle. Il demandera simplement au patient de poursuivre le traitement médical en cours et de continuer à se présenter aux consultations. Dans ces conditions, le malade fait généralement la différence lui-même et s'aperçoit qu'il a eu affaire à des charlatans.

Les résultats d'une étude prospective intéressante viennent d'être publiés et permettent de bien situer les problèmes. Deux groupes de malades ont été suivis pendant cinq ans : le premier est resté sous surveillance médicale classique, le second a eu recours à divers traitements parallèles. Après cinq ans, aucune différence n'a pu être objectivée entre les deux groupes concernant l'état neurologique et psychologique ainsi que la qualité de vie des patients. Les traitements parallèles n'ont donc été d'aucun bénéfice et la moitié des patients les ont abandonnés endéans les cinq ans.

Il ressort également de cette étude que ce sont surtout les patients s'adaptant mal à leur maladie qui cherchent une aide auprès des médecines parallèles, vraisemblablement parce que la médecine classique ne les a pas suffisamment épaulés sur le plan psychologique et social.

### **Comment trouver le traitement de la SEP ?**

Les patients s'étonnent souvent de ce que la recherche n'aboutit pas plus rapidement au traitement de la SEP, malgré les découvertes importantes de ces dernières années. Ils ne réalisent pas le long chemin à parcourir entre le moment où les chercheurs qui trouveront ce traitement auront observé en laboratoire une anomalie immunitaire spécifique de la SEP, la corrigeront par une substance précise, et le moment où cette substance sera mise sur le marché après avoir démontré sa bonne tolérance et son efficacité chez l'animal d'abord, puis dans de nombreuses études cliniques. C'est ce cheminement incontournable que nous allons décrire.

### **Les recherches "in vitro"**

Les recherches dites "in vitro" sont réalisées en laboratoire à partir de cellules provenant le plus souvent du SNC de jeunes animaux (parce qu'elles survivent mieux) et mises en culture. Elles sont maintenues dans un milieu nutritif, à température constante, et peuvent être observées au microscope. On peut y voir les prolongements (axones) des cellules nerveuses (neurones) grandir et être progressivement enveloppés par une membrane protectrice (myéline) provenant d'autres cellules (oligodendrocytes).

Ce modèle expérimental est surtout utilisé pour étudier la destruction de la myéline suite à l'addition dans le milieu de culture de substances toxiques ou, au contraire, sa régénération après injection d'une substance revitalisante. Le but est d'identifier les médiateurs chimiques responsables des lésions de la myéline d'une part et de rechercher des substances susceptibles de provoquer la synthèse de myéline nouvelle d'autre part. On espère ainsi parvenir un jour à neutraliser chez les malades les substances détruisant la myéline, ou peut-être favoriser la régénération de la myéline lésée.

Outre les médiateurs chimiques, il est également possible d'observer l'action directe de certaines cellules telles que les "lymphocytes tueurs", ou les macrophages

qui entrent en contact avec la myéline et la détruisent de différentes façons.

Enfin, on peut aussi cultiver sélectivement certaines cellules, notamment des populations bien précises de lymphocytes, les stimuler et étudier les médiateurs chimiques qu'elles sécrètent. A l'inverse, on peut ajouter diverses substances dans le milieu de culture et observer les modifications qu'elles provoquent dans le comportement de lymphocytes. Ces études, techniquement très complexes, apportent de précieux renseignements sur les mécanismes cellulaires et chimiques impliqués dans les réactions immunitaires. Non seulement elles nous font mieux connaître ce qui se passe dans la SEP, mais ouvrent les premières perspectives thérapeutiques.

### **Les études "in vivo"**

Une substance corrigeant certaines anomalies immunitaires in vitro est ensuite étudiée "in vivo", c'est-à-dire chez l'animal.

On sait que la SEP n'existe pas chez les animaux et que tous nos efforts pour leur transmettre la maladie à partir de l'homme sont restés infructueux, y compris chez les espèces les plus proches de l'homme. Nous devons donc nous contenter du modèle animal appelé "encéphalite allergique expérimentale" (EAE).

L'injection sous-cutanée de certaines protéines constitutives de la myéline, associées à un produit huileux retardant leur résorption, entraîne l'apparition dans le sang de lymphocytes T dirigés contre la myéline. Ceux-ci perturbent la barrière au niveau des capillaires et pénètrent dans le tissu cérébral. Ils provoquent des réactions immunitaires, surtout inflammatoires, et détruisent la myéline. Il s'agit d'une maladie aiguë, survenant environ deux semaines après l'injection, et dont les animaux récupèrent ou meurent en fonction de la dose utilisée. Au contraire de la SEP, cette maladie n'évolue pas par poussées et rémissions. Cependant des souches nouvellement créées, notamment chez la souris, présentent ultérieurement des rechutes, et les lésions sur le plan anatomique se rapprochent davantage de celles de la SEP. Il persiste toutefois des différences fondamentales, à savoir que l'EAE est provoquée par un antigène unique et connu (la myéline basique par exemple) alors que dans la SEP il existe vraisemblablement plusieurs antigènes que nous n'avons toujours pas identifiés. Il faut signaler que récemment un chercheur japonais a pu provoquer une EAE après injection des cellules qui constituent la paroi des capillaires cérébraux. Ces résultats sont troublants car ces cellules ne contiennent aucun des constituants du cerveau et que, jusqu'à présent, l'EAE n'avait été obtenue que par des protéines isolées à partir de la myéline.

Des lésions de la myéline peuvent également être provoquées par inoculation de certains virus ayant une affinité particulière pour le SNC. Ces techniques sont utilisées moins fréquemment. Chez la souris, certains mutants du virus de Theiler détruisent électivement les cellules fabriquant la myéline (oligodendrocytes) entraînant une disparition secondaire de cette dernière. Contrairement à ce qui se passe dans la SEP, la plupart des lésions guérissent ensuite par régénération de la myéline.

D'autres virus, comme certaines souches du virus de la rougeole, de la maladie de Carré qui provoque une encéphalite chez le chien notamment, de la poliomyélite provoquent chez la souris des réactions immunitaires qui entraînent des lésions de la myéline très semblables à celles de la SEP. Toutefois, ces réactions sont dirigées spécifiquement contre l'antigène viral qui peut être mis en évidence dans le cerveau et non contre la myéline elle-même.

Quoique ces divers modèles expérimentaux diffèrent sur de nombreux points de la SEP, ils sont fréquemment utilisés pour mieux comprendre les mécanismes immunitaires impliqués dans la destruction de la myéline. D'autre part, en corrigeant ces anomalies par l'administration de médiateurs chimiques ou de certains lymphocytes aux animaux, il est possible de prévenir ou même de guérir l'EAE. C'est jusqu'à présent, le seul moyen à notre disposition pour sélectionner, préalablement aux essais cliniques, les techniques susceptibles d'avoir un effet favorable sur l'évolution de la SEP.

## **Essais cliniques**

La mise sur le marché d'un médicament est la suite d'une longue procédure, et un intervalle de 10 à 15 ans entre la découverte d'une substance en laboratoire et son utilisation clinique n'est pas exceptionnel.

Dans un premier temps, les substances corrigeant in vitro les anomalies immunitaires propres à la SEP sont testées dans l'EAE. Malheureusement, l'expérience a montré que très souvent une substance efficace pour prévenir l'EAE ne modifie pas l'évolution de la maladie. C'est la raison pour laquelle les études cliniques sont capitales car elles seules permettent de mettre en évidence l'efficacité d'un nouveau traitement.

Au cours des deux dernières décennies, ces essais cliniques ont été

progressivement codifiés, de façon à en tirer le maximum d'informations et à garantir aux malades une sécurité maximale. Actuellement, les études cliniques se déroulent en quatre phases.

La phase I se réalise sur un petit nombre de volontaires sains. Elle permet de déterminer la tolérance de la molécule chez l'homme et en particulier, la dose toxique.

La phase II concerne un petit groupe de patients (quelques dizaines). Elle apporte des informations sur la dose provoquant les effets souhaités, la tolérance clinique du produit, ainsi que ses effets possibles sur l'organisme et la façon dont il est éliminé.

La phase III implique un nombre important de malades homogènes (plusieurs centaines). Elle permet de démontrer l'efficacité thérapeutique éventuelle du produit, et d'apprécier sa tolérance à long terme. Si l'efficacité est prouvée de façon statistiquement significative, le médicament est soumis à l'approbation du Ministère de la Santé et, après accord, mis sur le marché.

La phase IV s'effectue ensuite sur un très large recrutement de patients (plusieurs milliers) et a pour but de préciser ses marges d'efficacité, de déterminer le bénéfice par rapport aux traitements antérieurs ainsi que la tolérance dans le cadre d'une vaste utilisation clinique. C'est la phase dite de pharmacovigilance.

Au cours de la phase III, les études sont dites "contrôlées" parce qu'elles comparent un groupe de patients traités par le médicament en expérimentation à un groupe de référence.

S'il existe un traitement dont l'efficacité est reconnue, ce groupe de référence est constitué par des malades traités par le médicament ayant déjà fait ses preuves.

S'il n'existe pas encore de traitement reconnu, le groupe de référence peut être composé de malades non traités, pour autant qu'il soit possible d'apprécier facilement et objectivement l'efficacité, et qu'une amélioration spontanée de la maladie soit peu probable.

En ce qui concerne la SEP, il n'existe pas de traitement universellement accepté, l'amélioration spontanée de la maladie est bien connue, l'appréciation de l'efficacité est difficile sur le plan clinique et nous ne disposons pas d'un paramètre biologique dont les variations soient étroitement liées à l'évolution clinique. En face

de ces difficultés multiples, il est indispensable de recourir à la technique du "placebo".

Le terme placebo correspond à la première personne du singulier du futur de l'indicatif du verbe latin placere (plaire). Il était déjà utilisé en français moyenâgeux dans le sens de flatter.

Il fut introduit dans la littérature médicale anglaise en 1785 mais ne fut accepté dans ce sens que beaucoup plus tard (1954 !) dans la langue française. Il désigne l'observation, connue depuis l'antiquité, que le simple fait de rassurer le patient ou d'éveiller chez lui l'espoir d'une aide suffit à provoquer une amélioration sensible de son état clinique.

Jusqu'à la fin du dix-neuvième siècle, cet "effet placebo" fut recommandé par des médecins de grande renommée et utilisé à des fins thérapeutiques. Avec l'avènement de la médecine moderne et le scepticisme pour tout ce qui ne pouvait s'expliquer scientifiquement, le terme placebo a pris une connotation péjorative. Ceci tout particulièrement depuis l'emploi en expérimentation clinique d'une substance inerte (sans aucune activité pharmacologique) à laquelle on a donné précisément le nom de placebo et qui est administré au groupe de contrôle.

Ceci dit, le fait d'avoir jeté le discrédit sur l'effet placebo ne l'a pas fait disparaître, car il repose sur une espérance profonde chez l'homme de trouver une aide et, si possible, un remède auprès de quelqu'un ou quelque chose en qui ou en quoi il a confiance. Le public et même les médecins ne réalisent pas toujours que chaque fois qu'un médicament est administré, une partie plus ou moins importante de son efficacité résulte de cet effet placebo.

L'administration d'un placebo peut avoir un bénéfice thérapeutique chez 35 % des patients en moyenne, et provoquer des effets secondaires chez 10 % (effet "nocebo", de nocere = nuire). L'effet placebo s'observe dans un grand nombre de maladies : nausées, toux, rhume des foins, verrues, maux de tête, angine, polyarthrite chronique évolutive, lymphosarcome, ulcère gastrique, hypertension, insomnie, anxiété, dépression et bien entendu... sclérose en plaques.

Le placebo provoque dans l'organisme des effets mesurables tels qu'une modification de la production d'acide gastrique, la libération de médiateurs chimiques agissant sur la douleur, la sécrétion de cortisone, des réactions du système immunitaire, etc...

Les patients qui répondent le mieux au placebo sont en général communicatifs, sociables, et ont une grande confiance dans leur médecin. Les sceptiques quant à la compétence des autres en général, doutant de tout et qui ne font jamais confiance réagissent moins au placebo.

Il est important de rappeler que, lorsque l'effet placebo était utilisé autrefois à titre de traitement, on considérait indispensable de ne pas révéler au malade qu'il recevait quelque chose qui n'était pas un médicament. Cette "tromperie" du malade, ou tout au moins cette dissimulation, était encore de règle dans les premières études cliniques incluant des groupes placebo. Tous les malades dans l'étude croyaient donc recevoir le médicament actif.

Divers faits ont modifié cette attitude après la dernière guerre, notamment l'expérimentation humaine pratiquée dans les camps nazis. En Allemagne, un neurologue de grande réputation a pratiqué des injections de LCR provenant de malades SEP dans le LCR de handicapés physiques ou mentaux dans l'idée de transmettre un virus considéré à l'époque comme responsable de la maladie. Il faut aussi rappeler l'abus de médicaments agissant sur le psychisme pour calmer les malades dans les hôpitaux psychiatriques et leur utilisation dans les pays totalitaires chez les prisonniers politiques pour les neutraliser.

Progressivement a donc été introduite la pratique du "consentement éclairé" par lequel le patient est informé de ce qu'il s'agit d'un traitement expérimental et qu'il peut appartenir au groupe recevant du placebo. Chose intéressante, malgré cela les dernières études en SEP n'ont pas montré de réduction de l'effet placebo, ce qui prouve l'espoir considérable et bien compréhensible des patients de participer à une étude qui découvrira peut-être un traitement efficace. L'espoir est à ce point ancré profondément chez la plupart des hommes que l'effet placebo s'observe même chez des patients avertis de ce qu'ils reçoivent une substance inerte. En réalité, près de la moitié restent convaincus qu'ils reçoivent un traitement actif.

Ce qu'il faut retenir de l'utilisation des placebos dans les études en SEP, c'est qu'en aucun cas ils ne peuvent aggraver la maladie, au contraire. Dans une étude américaine avec l'interféron bêta, un patient sur deux dans le groupe traité et un sur trois dans le groupe placebo a atteint l'objectif recherché, c'est-à-dire une réduction significative des poussées. Dans une étude scandinave composée de trois groupes, un traité, un recevant du placebo et un ne recevant rien et n'étant pas régulièrement suivi, on a constaté que les deux groupes suivis régulièrement (traités et placebo) présentaient le même effet favorable, supérieur à celui des malades non suivis. Le fait de suivre un malade tous les trois mois le met en confiance et provoque un effet

placebo. De plus, cette surveillance régulière permet parfois de prévenir des complications qui auraient pu avoir une influence négative sur la maladie.

Dans la phase III d'une étude clinique en SEP, on compare donc deux groupes de malades: l'un traité, l'autre recevant un placebo. Dans la mesure du possible, l'essai se fait en "double aveugle", c'est-à-dire que ni le médecin ni le patient ne savent à quel groupe ce dernier appartient. Si le médicament actif provoque des effets secondaires (nausées, modification de la biologie), le médecin responsable de l'étude reconnaît les patients réellement traités. Il faut alors un deuxième observateur, indépendant, qui examine les patients et juge de l'évolution de leur état (observateur aveugle).

Les groupes doivent être comparables et aussi homogènes que possible, ce qui implique une répartition des malades entre les groupes de façon aléatoire, par tirage au sort. Il faut également sélectionner des patients aussi semblables que possible, ce qui, dans le cas de la SEP, est particulièrement difficile. On doit donc établir des "critères de sélection" qui ne doivent être ni trop stricts par crainte de ne pas recruter suffisamment de patients, ni trop larges, ce qui rendrait la population inhomogène dans les deux groupes et compromettrait l'interprétation des résultats. Les critères de sélection concernent divers paramètres cliniques tels que l'âge de début, l'âge actuel, la forme, le sexe, le nombre de poussées ou la progression du handicap dans un temps déterminé, etc... Ils sont établis en fonction du but recherché.

Il existe également des critères d'exclusion liés à la maladie (forme ou évolution clinique), au patient (âge, traitements antérieurs, état mental), ou au traitement (intolérance médicamenteuse). Ceci explique pourquoi certains malades qui souhaiteraient vivement participer à une étude ne peuvent être inclus à cause de l'un ou l'autre de ces critères.

Avant de commencer l'étude, il est indispensable de fixer de façon précise l'objectif thérapeutique que l'on veut atteindre : réduction du nombre de poussées, ralentissement de la progression du handicap, évolution des plaques sur les IRM, etc... Il est habituel de fixer un objectif principal et un ou deux objectifs secondaires. Il faut également décider les méthodes et les techniques qui permettront d'apprécier l'effet du traitement. Enfin, il faut recourir à un statisticien afin de connaître le nombre de malades indispensable pour interpréter les résultats de façon valable.

Pendant toute la durée de l'étude, les patients sont suivis régulièrement, en général tous les trois mois. Leur état clinique est évalué, les effets secondaires sont notés, et des contrôles biologiques (examens de sang), neurophysiologiques

(potentiels évoqués) ou radiologiques (IRM) sont pratiqués selon un schéma établi préalablement.

Toutes ces données sont introduites dans un programme statistique mais, auparavant, elles doivent être converties en chiffres. La chose est facile pour les examens paracliniques, tels que les examens biologiques, les potentiels évoqués ou le volume des lésions cérébrales à l'IRM. Le problème est différent par contre lorsqu'il s'agit d'évaluer l'état physique d'un patient qui se traduit par une appréciation abstraite et subjective. Il faut donc convertir une notion de perte de force par exemple en chiffres.

Depuis de nombreuses années, plusieurs échelles d'évaluation ont été proposées. La plus connue est l'EDSS (expanded disability status scale) qui prend en compte à la fois le déficit neurologique (impairment), la perte de fonction qui en résulte c'est-à-dire l'incapacité (disability) et son impact social (handicap). Ces trois notions sont fréquemment confondues sous le terme général de "handicap".

Le premier pas est l'évaluation des principaux "systèmes" neurologiques. Sept systèmes sont ainsi testés : pyramidal (motricité), cérébelleux, sensitif, vésical et intestinal, visuel, mental et, finalement, l'ensemble des nerfs dont l'origine se trouve dans le "tronc cérébral" responsables des mouvements des yeux, de la déglutition, de la parole, etc...

Pour chaque système ces déficits neurologiques sont traduits en chiffres (de 1 à 6 habituellement). Les diverses combinaisons de ces déficits neurologiques sont ensuite chiffrées elles-mêmes et reportées sur une échelle de 1 à 10, appelée EDSS.

L'avantage de cette méthode d'évaluation est qu'elle est utilisée depuis de nombreuses années dans le monde entier. Où qu'il se trouve, un clinicien impliqué dans la recherche thérapeutique en SEP sait par exemple qu'un malade "classé" EDSS 3 est encore autonome, EDSS 6 doit s'aider d'une canne et ne peut faire plus de 100 mètres, EDSS 8 est grabataire ou en chaise roulante.

Quoiqu'utilisée actuellement dans toutes les études cliniques, l'EDSS présente plusieurs imperfections. La première est qu'elle ne permet pas de faire une distinction précise entre l'atteinte neurologique (déficit), la perte d'une fonction (incapacité) et l'incidence sociale (handicap) qui en résulte. Ainsi, par exemple, aussi bien le déficit neurologique (paralysie d'une jambe), la perte de fonction (marche difficile) que le handicap (nécessité d'utiliser une canne) entrent en ligne de compte pour déterminer certains degrés de l'EDSS. Une autre imperfection est qu'elle n'est pas "linéaire", en

d'autres termes, un patient qui passe de EDSS 5 à EDSS 7 s'aggrave beaucoup plus qu'un malade passant de EDSS 2 à EDSS 5. Enfin, l'attribution d'une certaine cote chiffrée à un déficit neurologique reste subjective. Diverses études ont montré que la différence de cotation entre plusieurs examinateurs pour un même malade au même moment pouvait atteindre 1 point et plus.

De nombreuses échelles d'évaluation neurologiques, fonctionnelles ou de handicap ont donc été proposées mais sans que, jusqu'à présent, aucune ait réussi à s'imposer et supplanter l'EDSS. Par contre, on utilise de plus en plus fréquemment les tests d'attention, de mémoire, d'affectivité, etc... qui semblent refléter plus rapidement l'évolution de la maladie et sa réponse à un essai thérapeutique que les évaluations physiques.

Les études cliniques comportent donc diverses évaluations cliniques et paracliniques qui imposent de nombreuses contraintes, tant aux médecins qu'aux malades, énumérées préalablement dans ce que l'on appelle un "protocole". Ce protocole doit obligatoirement être soumis à un Comité d'Ethique qui vérifiera s'il est valable au point de vue scientifique, s'il est correctement conçu et s'il présente les garanties de sécurité pour le malade définies par une convention internationale (Déclaration d'Helsinki).

## **Les bases de nos progrès thérapeutiques récents**

Les progrès réalisés ces toutes dernières années dans le traitement de la SEP résultent à la fois d'une meilleure connaissance des mécanismes immunitaires impliqués dans la maladie et du développement de techniques biologiques permettant la fabrication de médicaments nouveaux.

### **Les nouveaux médicaments**

#### **Génie génétique et biologie moléculaire**

La biologie moléculaire a permis d'isoler de nombreuses protéines jouant un rôle important dans le fonctionnement de l'organisme. Toutes ces protéines (hormones, enzymes, anticorps, etc...) ont une structure déterminée par un gène spécifique situé quelque part sur la molécule d'ADN. Chaque cellule du corps humain contient des molécules d'ADN et peut donc, en principe, fabriquer n'importe

quelle protéine. En fait, une cellule particulière ne fait la synthèse que des protéines nécessaires au fonctionnement de l'organe auquel elle appartient. Les gènes correspondant aux autres protéines ne sont pas "exprimés". Il existe donc dans chaque cellule des mécanismes qui contrôlent l'expression, l'activité des gènes.

Depuis près de vingt ans, les chercheurs sont capables de manipuler les gènes en laboratoire en coupant l'ADN en fragments, qui sont "recombinés" dans une plus petite molécule d'ADN portant le nom d'ADN "recombinant".

Lorsque cette molécule d'ADN recombinant est introduite dans une cellule, elle se reproduit à chaque division cellulaire mais ne fabrique pas de protéines. Pour cela il faut lui adjoindre le fragment d'ADN contenant les mécanismes responsables de l'expression du gène. Ces fragments sont actuellement connus et commercialisés.

Si l'on souhaite obtenir de grandes quantités de protéines, les fragments d'ADN sont introduits dans des micro-organismes (bactéries). S'il s'agit d'une protéine complexe et de grande taille, ils sont introduits dans des cellules animales en culture.

Actuellement, plusieurs médicaments sont fabriqués de cette façon comme l'insuline, l'hormone de croissance et le vaccin contre l'hépatite B. Dans le domaine de la SEP, cette technique a permis la production en quantités suffisantes de l'interféron-bêta, le premier médicament officiellement reconnu comme ayant un effet favorable sur la maladie. D'autres substances pouvant présenter un intérêt thérapeutique, comme les lymphokines, sont synthétisées selon les mêmes procédés et utilisées pour des recherches en laboratoire. Certaines d'entr'elles sont déjà étudiées en clinique dans sa phase expérimentale préliminaire (Phase I).

Sur le plan pratique, l'inconvénient de ces protéines est qu'elles ne peuvent être administrées par la bouche, car elle seraient détruites par les enzymes du tube digestif. Il faut donc les injecter par voie sous-cutanée, intramusculaire ou parfois intraveineuse. Cependant des recherches sont en cours pour résoudre ces problèmes. Des préparations se libérant très lentement pourraient permettre d'espacer les injections. Des capsules chimiques protégeant les protéines de l'action des enzymes et des substances facilitant leur pénétration à travers les muqueuses puis dans le courant sanguin devraient faciliter l'administration en comprimés.

### **Anticorps monoclonaux**

On sait depuis 1975 qu'après avoir injecté de façon répétée un antigène humain

à une souris, il est possible, en prélevant la rate, d'isoler des lymphocytes B, de les mettre en culture, et de récolter dans ce milieu l'anticorps spécifiquement sécrété contre cet antigène. Ces anticorps provenant d'une seule souche (clone) de cellules sont appelés anticorps monoclonaux.

Il s'avéra assez vite que les anticorps monoclonaux d'origine animale stimulaient très imparfaitement les systèmes de défense humains et que, étant des protéines étrangères, ils étaient eux-mêmes l'objet d'une réaction immunitaire visant à les éliminer. L'organisme fabrique en effet des anticorps contre cet anticorps d'origine animale, appelés auto-anticorps.

Il est, bien sûr, impossible d'envisager d'hyperimmuniser un être humain avec un antigène contre lequel on souhaite disposer de grandes quantités d'anticorps. D'autre part, les seules cellules B accessibles chez l'homme sont les lymphocytes B circulants qui produisent très peu d'anticorps et sont difficiles à mettre en culture.

Dans l'état actuel des choses, une première solution consiste à fabriquer, par génie génétique, un anticorps à partir du gène animal qui l'encode et à ne garder de cet anticorps que la partie "utile". On sait, en effet, qu'un anticorps est composé d'un fragment constant (Fc), assez volumineux qui sert de support et n'a pas de fonction immunitaire, et d'un fragment variable (Fv) plus petit, seul utile et dont la diversité permet de répondre à n'importe quel antigène.

Cette partie utile peut être greffée par manipulation génétique sur la partie constante d'un anticorps humain. Le résultat s'appelle un anticorps "chimérique" parce qu'il combine des protéines provenant de deux espèces différentes. Dans la mythologie grecque en effet, la chimère était un monstre composé de plusieurs animaux. On dit aussi que l'anticorps a été "humanisé". Ce procédé a permis de réduire de moitié la réaction immunitaire dirigée contre l'anticorps lui-même après injection chez l'homme.

Une technique plus récente consiste à faire fabriquer des anticorps par des bactériophages, c'est-à-dire des virus en forme de crayon, qui infectent les bactéries. Cette technique, dont il est évidemment impossible de donner les détails, a l'avantage de simuler le fonctionnement normal du système immunitaire chez l'homme. Le phage ayant fabriqué un anticorps peut être comparé à un lymphocyte B au repos contenant le gène de l'anticorps, celui-ci étant exprimé à la surface. Ces phages peuvent donc être sélectionnés grâce à leur faculté de reconnaître l'antigène correspondant et multipliés dans des cultures de bactéries. On peut alors isoler les nombreux gènes et leur faire produire des quantités abondantes d'anticorps (comme

le font les plasmocytes) ou les conserver au surgélateur (comme le font les lymphocytes à mémoire).

La technique des phages permet non seulement de fabriquer un anticorps, mais elle permet aussi de faire l'inventaire des innombrables anticorps contenus dans notre sang. On a ainsi constitué des "bibliothèques" d'anticorps humains où il est possible de puiser le gène permettant de fabriquer l'anticorps que l'on désire.

En SEP, les anticorps monoclonaux sont utilisés non seulement pour identifier les diverses variétés de lymphocytes mais aussi pour les neutraliser sélectivement dans un but thérapeutique.

## **Acquisitions récentes dans nos connaissances des mécanismes immunitaires**

Ces dernières années ont été particulièrement riches en informations concernant les mécanismes immunitaires impliqués dans le SEP et son évolution réelle. Toutes ces données nous permettent de mieux sélectionner les substances susceptibles de freiner sa progression et de mieux structurer nos études cliniques.

### **Ce que nous avons appris de la recherche fondamentale**

La SEP est le résultat d'un déséquilibre du système immunitaire dans lequel il n'est pas toujours évident de savoir s'il est la suite d'une hyperactivité des mécanismes effecteurs (qui l'augmentent) ou d'une insuffisance des mécanismes suppresseurs (qui la freinent). Il est vraisemblable que ces deux pathologies soient présentes de façon alternative en fonction des différents stades d'évolution de la maladie.

On commence à bien connaître les cellules et les médiateurs chimiques impliqués dans cet état d'équilibre entre "frein et accélérateur". Les anticorps monoclonaux ont permis en effet de subdiviser les lymphocytes en de nombreuses variétés dont certaines augmentent l'immunité et d'autres la dépriment. Il en est de même des diverses substances chimiques sécrétées par ces cellules (cytokines) qui ont été identifiées et isolées. De plus, en ce qui concerne les médiateurs chimiques, non seulement il existe des cytokines ayant des effets opposés, mais pour chaque cytokine il existe souvent une forme active, liée à la membrane des cellules, et une forme soluble, dans le sérum, qui a une action antagoniste. Ainsi donc, dans des conditions normales, les mécanismes immunitaires sont verrouillés par de nombreux systèmes qui se surveillent et se neutralisent pour éviter un état d'hyper- ou d'hypoimmunité.

Des études répétées dans le temps de ces divers mécanismes dans la SEP ont montré tout récemment une nette prédominance des cellules et des cytokines qui augmentent l'immunité pendant les poussées et, au contraire, une prédominance des facteurs dépresseurs pendant les périodes de rémission.

Ces travaux nous ont également appris que les mécanismes immunitaires impliqués dans l'évolution de la SEP sont plus complexes que ceux observés dans l'EAE, son modèle expérimental. De plus, au cours de la progression de la maladie, il deviennent de plus en plus complexes, impliquant des circuits plus nombreux,

dirigeant les lymphocytes vers des composants de la myéline plus nombreux et reconnaissant davantage de segments (épitopes) de la PBM.

Ces notions ont une incidence sur le choix et l'application de nouvelles thérapeutiques. Étant donné que la pathologie immunitaire est moins complexe, plus restrictive au début de la maladie, un traitement précoce a plus de chance d'être efficace. D'autre part, étant donné la complexité des mécanismes impliqués dès le départ et qui ne fait que croître avec le temps, des substances exerçant une immunosuppression assez large ont plus de chance de réussir que des traitements ultraspécifiques.

Une notion importante enfin est que la SEP est une maladie dite "systémique", c'est-à-dire impliquant non seulement des mécanismes pathologiques au niveau du SNC, mais également et surtout au niveau du système immunitaire périphérique, c'est-à-dire des lymphocytes circulants et des organes lymphoïdes. Ceci nous permet d'espérer influencer l'évolution des lésions cérébrales de façon indirecte en réduisant le nombre de cellules pathologiques capables de pénétrer dans le SNC lorsqu'elles se trouvent encore dans le sang.

### **Ce que nous avons appris des études par IRM**

Les examens en IRM ont confirmé ce que les études au microscope nous avaient appris, à savoir qu'une poussée est la conséquence d'une plaque, c'est-à-dire d'une lésion inflammatoire aiguë du SNC bien localisée, associée à une perméabilité anormale des capillaires cérébraux. L'IRM nous a également appris que l'évolutivité réelle de la SEP est de loin plus importante que ce que la clinique ne pourrait laisser croire. Il est donc indispensable, si l'on veut l'influencer, d'instaurer un traitement continu et de longue durée.

Par contre, la progression du handicap, qui est le facteur clinique le plus gênant pour le patient résulte d'une perte progressive des prolongements nerveux (axones) se traduisant sur l'IRM par une augmentation de volume des lésions dites en T2 et par une atrophie du tissu nerveux, notamment au niveau de la moelle épinière. Cette perte axonale peut également être mise en évidence sur des images obtenues par une technique particulière dite "transfert de magnétisation". Notre connaissance des mécanismes impliqués dans la disparition des axones est très limitée de même que nos possibilités d'intervention. Il est d'expérience courante que la fréquence des poussées répond mieux à nos essais thérapeutiques que la progression du handicap.

L'IRM nous a appris également que dans la forme secondaire progressive, si la phase de progression est associée à des poussées, on observe de nombreuses plaques actives. Celles-ci sont exceptionnelles par contre lorsque la progression n'est pas associée à des poussées. Dans ce dernier cas, la forme secondaire progressive se rapproche de la forme progressive primaire tant sur le plan clinique que de l'IRM et il est vraisemblable qu'elle réagira comme elle, c'est-à-dire moins bien, à nos traitements.

Ces notions sont importantes car elles définissent les critères de sélection permettant d'obtenir des groupes de malades, traités et non traités, aussi homogènes et comparables que possible lorsque nous établissons le protocole d'une étude clinique.

## **Le traitement de la SEP**

Nos interventions thérapeutiques dans la SEP peuvent concerner quatre domaines différents : le traitement des poussées, celui des symptômes gênants et/ou des complications associées à la maladie, la prévention des poussées et de la progression du handicap et enfin la restauration d'une fonction neurologique déficiente.

### **Le traitement des poussées**

Depuis la découverte de la cortisone et de ses dérivés dans les années soixante, ces médicaments sont utilisés pour réduire la durée et les séquelles des poussées. Aux Etats-Unis, on utilise de préférence l'ACTH (adrénocorticotrophique hormone, en français : cortisostimuline), sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse qui induit la production de cortisone naturelle au niveau du cortex des glandes surrénales. L'inconvénient de l'ACTH est que le taux de cortisone sécrétée après injection d'une même dose varie sensiblement d'une personne à l'autre. La cortisone naturelle appartient au groupe des corticostéroïdes ayant des propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Celles-ci sont mises à profit pour réduire l'inflammation et les réactions hyperimmunitaires présentes, on le sait, au niveau des plaques actives étroitement associées aux poussées. Elle semble également restaurer l'étanchéité des vaisseaux cérébraux, compromise au niveau des foyers d'inflammation. En Europe, on emploie de préférence les corticostéroïdes de synthèse qui possèdent les mêmes propriétés que la cortisone naturelle et dont les effets sont plus constants d'un malade à l'autre.

Les schémas de traitement des poussées sont nombreux et ne commencent à être quelque peu standardisés que depuis peu. Des études cliniques comparant les résultats obtenus sur les poussées après emploi de divers corticostéroïdes (cortisone par rapport à l'ACTH) ou suivant des schémas thérapeutiques différents (voie intraveineuse par rapport à l'administration sous forme de comprimés) ont permis de dégager des conclusions pratiques.

Certains patients réagissent mieux à la cortisone naturelle sécrétée après administration d'ACTH, tandis que d'autres sont mieux aidés par la cortisone de synthèse. Il est impossible de prévoir chez un malade particulier lequel de ces deux traitements sera le plus efficace, de même que nous ignorons les raisons de ces réactions différentes. Dans des poussées graves, si le patient ne réagit pas à l'un de ces traitements, il n'est pas exceptionnel d'obtenir de bons résultats avec l'autre.

Il est rapidement apparu que la cortisone pouvait provoquer des complications à long terme et que son emploi devait être limité dans le temps. L'utilisation prolongée de cortisone peut provoquer de nombreuses complications parmi lesquelles : une rétention d'eau (oedème), une perte de potassium (responsable de troubles du rythme cardiaque), une fonte musculaire, une décalcification du squelette, une diminution de la résistance aux infections, des perforations d'ulcères gastriques, de l'hypertension artérielle, la décompensation d'un prédiabète, etc...

Il ne faut pas négliger l'effet euphorisant des corticostéroïdes pouvant entraîner un phénomène de dépendance. Outre l'amélioration de leur état physique, les patients éprouvent un état de bien-être qui disparaît à l'arrêt du traitement. Ils interprètent souvent ce phénomène comme une récurrence de leur poussée et demandent à reprendre des corticostéroïdes. Il faut savoir que le même processus se reproduira dès l'arrêt de la seconde cure et que le risque de ne plus vouloir ou parfois même de ne plus pouvoir interrompre la prise de cortisone devient de plus en plus important.

Des études ont comparé divers schémas thérapeutiques dont il résulte que le traitement le mieux toléré et le plus efficace est l'administration quotidienne par voie veineuse, pendant trois à cinq jours, de doses très élevées (jusqu'à un gramme) de corticostéroïdes de synthèse (methylprednisolone). Les avis restent partagés sur la nécessité de prolonger ce traitement par la prise à doses dégressives de cortisone en comprimés. Des dosages hormonaux ont montré que ce traitement très bref n'a pas le temps d'arrêter la production d'ACTH au niveau de l'hypophyse et que l'administration subséquente de cortisone pour compenser ce phénomène ne paraît donc pas justifiée.

L'utilité des corticostéroïdes a été longtemps contestée mais des essais cliniques en aveugle et contre placebo ont prouvé que dans l'ensemble ils réduisent la durée et les séquelles immédiates des poussées. Il s'est avéré cependant qu'à long terme, c'est-à-dire avec un recul de trois à six mois, l'état neurologique des patients traités et non-traités ne présente pas de différences statistiquement significatives.

Ces observations confirment une notion vieille de plus de vingt-cinq ans selon laquelle la prise régulière de cortisone pendant des mois et même des années n'exerce aucune influence favorable sur l'évolution à long terme de la maladie, bien au contraire.

Par contre, il faut rappeler les résultats surprenants d'une étude récente montrant que l'injection de hautes doses intraveineuses de méthylprednisolone pendant quelques jours chez des patients présentant une névrite optique comme seul signe clinique semble retarder l'apparition de signes neurologiques ultérieurs et donc de leur conversion en SEP confirmée.

## **Le traitement symptomatique**

Les traitements symptomatiques ont pour objet de corriger les inconvénients physiques provoqués par une maladie, sans ambition de modifier son évolution. Il n'entre pas dans le cadre de ce livre de revoir en détail les moyens dont dispose la médecine pour soulager les patients qui présentent des symptômes parfois bien pénibles à supporter ou des complications graves, liées à leur maladie.

L'atteinte du SNC a en effet des conséquences sur la qualité de certaines fonctions. C'est ainsi que l'atteinte du système moteur entraîne des crampes ou des spasmes non seulement gênants mais souvent douloureux. L'atteinte de la fonction vésicale provoque une rétention des urines facilitant les infections de la vessie et même des reins. Les lésions impliquant les voies de la sensibilité sont responsables de phénomènes douloureux dont les plus pénibles sont incontestablement les névralgies du trijumeau ou tics douloureux de la face. L'atteinte des muscles de la gorge favorise les fausses déglutitions responsables d'infections pulmonaires ou d'obstructions dramatiques des voies respiratoires.

La répétition des cures de cortisone au fil des ans fragilise les patients, notamment vis-à-vis des infections et peuvent réveiller une tuberculose qui devient alors foudroyante. Elle entraîne également une décalcification qui favorise les fractures lors du moindre effort ou parfois même spontanées. La décalcification de la

colonne vertébrale est responsable des douleurs lombaires si fréquentes et qui nécessitent parfois l'administration de doses très élevées de calcium par voie veineuse.

Il suffit de dire que bien d'autres symptômes ou complications peuvent également se présenter mais que, presque toujours, la médecine a les moyens de les corriger et de soulager les malades. Dans ce contexte, il faut savoir que l'adage "prévenir vaut mieux que guérir" est particulièrement d'application et qu'il justifie une surveillance régulière des patients. Trop souvent, ceux-ci pensent que la médecine étant impuissante à guérir leur maladie, il est inutile de consulter régulièrement, et qu'il suffit de voir son médecin au moment des poussées, le plus souvent lorsqu'elles tardent à régresser.

Nous devons aux traitements symptomatiques et à une meilleure surveillance des patients, l'amélioration sensible de la qualité et de l'espérance de vie des malades SEP au cours de ces dernières décennies, bien avant que le premier traitement "causal", c'est-à-dire s'attaquant à la maladie elle-même, n'ait été officiellement reconnu par la communauté scientifique internationale.

### **Le traitement causal**

Un traitement causal attaque par définition la cause d'une maladie pour en supprimer les effets. Dans la SEP, si nous ne connaissons pas la cause précise de la maladie (pour autant qu'elle soit unique, ce qui est peu probable), nous savons que des anomalies du système immunitaire sont impliquées dès le début et les recherches récentes ont permis d'en connaître les mécanismes précis. Il est donc logique de tenter de les corriger à l'aide de substances ou de techniques agissant sur l'immunité.

S'il est possible à l'origine qu'une déficience immunitaire transitoire permette à la branche effectrice de l'immunité (accélérateur) d'échapper aux mécanismes de contrôle (frein) et de s'exprimer de façon excessive, il semble bien que, par la suite, cet état d'hyperimmunité devienne la pathologie majeure. Les traitements utilisés en premier lieu ont donc tenté de corriger cette situation à l'aide d'"immunosuppresseurs". A l'origine, les immunosuppresseurs sont des substances mises au point pour détruire les cellules cancéreuses dont la caractéristique est de se multiplier de façon anarchique. Chaque multiplication implique la duplication d'une molécule d'ADN et les agents anticancéreux interfèrent précisément avec les mécanismes complexes intervenant dans cette duplication.

Ils inhibent la synthèse de certaines bases (guanine et purine notamment) servant à la fabrication des nucléotides constitutifs de l'ADN. De ce fait, ils brisent les brins, les montants de l'échelle de l'ADN, ce qui peut entraîner des mutations responsables de l'action cancérigène ou tératogène (malformations congénitales) de certains d'entr'eux.

Il s'avère que ces agents paralysent également celle des cellules de l'organisme qui se renouvellent rapidement, c'est-à-dire la moelle osseuse qui fabrique les éléments du sang, les cellules des organes de reproduction (ovocytes et spermatozoïdes) et celles tapissant le tube digestif. Ce phénomène est à la base des effets secondaires qui limitent les doses et donc l'efficacité des agents anticancéreux : anémie et réduction du nombre de globules blancs, troubles digestifs, stérilité, etc... Par contre, en freinant la multiplication des globules blancs, en particulier des lymphocytes responsables de l'immunité, ces agents anticancéreux ont également un effet immunosuppresseur. Ces propriétés furent découvertes par hasard, au début des années cinquante, pour une substance appelée 6-mercaptopurine, utilisée au départ dans la leucémie. On s'aperçut assez rapidement qu'elle empêchait également la synthèse des anticorps (sécrétés par les lymphocytes B) et diminuait ainsi le rejet des greffes de tissus. La mise au point de substances de plus en plus performantes fut à la base de progrès considérables de la transplantation d'organes.

Leur utilisation dans les maladies auto-immunitaires telles que la polyarthrite chronique évolutive ou le lupus érythémateux ainsi que dans la SEP fut plus tardive et date des années soixante. A cette époque, les études cliniques ne concernaient qu'un nombre limité de patients, le plus souvent à un stade avancé de la maladie, par peur des complications possibles. Pour évaluer les résultats, les malades servaient eux-mêmes de contrôle, c'est-à-dire que, pour chaque patient, on comparait l'évolution de la maladie pendant le traitement à celle des années précédentes. Parfois, l'évolution des malades traités était comparée à celle de patients suivis dans le même centre et dont les dossiers étaient rétrospectivement analysés (groupe de contrôle historique). Ces protocoles d'essais cliniques étaient critiquables et les résultats difficilement évaluables. Certains d'entre eux, notamment lorsqu'ils concernaient un grand nombre de malades suivis pendant de nombreuses années, eurent cependant le mérite de donner des résultats positifs assez convaincants pour stimuler la mise en oeuvre de protocoles plus rigoureux et d'étudier diverses substances susceptibles d'influencer favorablement la progression de la maladie. La qualité des études cliniques actuelles et les progrès spectaculaires dans le traitement de la SEP au cours de ces deux dernières années sont le résultat d'un long cheminement de près de trente ans.

Le terme "immunosuppression" effraie souvent les malades et, de fait il n'est pas exact. Dans les essais thérapeutiques, le but n'est pas d'obtenir une paralysie du système immunitaire, mais de le freiner, de réduire l'état d'hyperimmunité associé à l'évolution de la SEP. Les doses utilisées sont inférieures à celles appliquées en cancérologie et dans les greffes d'organes, et le terme plus correct serait donc "immunothérapie".

### **Immunothérapies non spécifiques**

Dans les années soixante, la plupart des mécanismes immunitaires, en particulier le rôle des lymphocytes et de leur sous-populations, n'étaient pas encore connus. On ignorait également que les immunosuppresseurs agissaient non seulement en réduisant le nombre des lymphocytes mais surtout en modifiant leurs fonctions sans nécessairement les détruire. Les premières immunothérapies visaient donc à réduire le nombre de lymphocytes sans aucune distinction.

On sait qu'après avoir reconnu l'antigène, un lymphocyte T prolifère, donc se multiplie puis se différencie pour donner naissance à des sous-populations T et B responsables de la réponse immunitaire. La plupart des immunosuppresseurs agissent au niveau de cette prolifération lymphocytaire en la bloquant, certains interviennent au stade de différenciation ou de la reconnaissance de l'antigène.

Depuis le début des années 60, une douzaine d'immunosuppresseurs ont été essayés dans la SEP.

### **Azathioprine et ses dérivés**

Le premier en date fut l'azathioprine (Imuran ou Imurel) largement utilisée à l'époque pour prévenir le rejet des greffes d'organes. De nombreuses études cliniques ont été réalisées dont les résultats montrent que l'azathioprine diminue en effet légèrement la fréquence des poussées, mais qu'elle a peu d'impact sur la progression du handicap. Quoiqu'elle soit utilisée fréquemment dans certains pays, on considère en général que le bénéfice clinique est trop faible pour justifier les risques de toxicité hépatique et de leucémie encourus après une administration de plusieurs années. Depuis 1960, plusieurs substances appartenant au groupe de l'azathioprine ont été développées, présentant l'avantage d'une action plus puissante sur l'immunité et d'une meilleure tolérance.

La mirozibine est largement employée au Japon dans les transplantations

rénales. Une étude dans la SEP est en cours à l'Université de Kyoto. Un groupe de malades est suivi depuis cinq ans avec des résultats apparemment favorables et une bonne tolérance. Il est cependant difficile d'apprécier la valeur de ce traitement étant donné que cette étude ne comporte pas de groupe témoin (non-traité).

L'acide mycophénolique (Cellcept) est un immunosuppresseur très efficace pour prévenir l'EAE. En clinique, il est employé depuis plusieurs années dans la polyarthrite chronique évolutive, affection auto-immunitaire on le sait, avec de bons résultats et une excellente tolérance à court et à long terme. Il serait donc logique de faire des études cliniques préliminaires dans la SEP.

Le brequinar est le dernier-né de la série et se montre prometteur sur le plan expérimental. Ses propriétés immunologiques et sa faible toxicité en font un candidat intéressant pour le traitement de la SEP.

### Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide (Endoxan, Cytoxan) est un immunosuppresseur très puissant. Il provoque une diminution importante et prolongée du nombre de lymphocytes. Malheureusement, il agit également sur les autres cellules du sang et peut entraîner une moindre résistance aux infections ou des troubles de la coagulation. Plusieurs études portant sur un grand nombre de malades ont montré que le cyclophosphamide avait un effet favorable sur les poussées et la progression du handicap chez certains malades. Il s'est avéré d'autant plus efficace qu'il est administré précocément dans l'évolution de la maladie. Son utilisation prolongée comporte le risque de voir se développer certains cancers, notamment de la vessie. De plus, il agit sur les organes de la reproduction et peut entraîner une stérilité définitive. L'emploi du cyclophosphamide en SEP est réservé aux cas évoluant rapidement de façon défavorable, et chez qui la gravité de la situation justifie de prendre des risques calculés.

### Irradiation lymphoïde totale

L'irradiation lymphoïde totale produit sur les lymphocytes des effets comparables à ceux provoqués par le cyclophosphamide. Cette technique consiste à irradier les organes où sont fabriqués les lymphocytes, en protégeant le reste du corps. Elle entraîne une destruction partielle des lymphocytes et les résultats cliniques sont d'autant meilleurs que la réduction du nombre de lymphocytes est importante. C'est une technique lourde, dont les effets sont parfois difficiles à maîtriser et qui n'est pas à l'abri de complications graves. Elle est peu utilisée en

dehors des quelques études cliniques publiées.

### Cyclosporine A et ses dérivés

La cyclosporine A a fait la première des journaux il y a quelques années car elle s'est montrée d'une efficacité remarquable pour prévenir le rejet lors des transplantations d'organes. Elle a, depuis lors, remplacé l'azathioprine et d'autres immunosuppresseurs pour cette indication. On avait donc placé de grands espoirs dans cette substance pour maîtriser l'évolution de la SEP.

Plusieurs études cliniques, en Europe et aux Etats-Unis, ont malheureusement été rapidement décevantes. L'effet favorable de la cyclosporine A dans la SEP est mineur et ne justifie pas d'exposer les malades aux effets secondaires liés à l'administration régulière du produit. Il provoque notamment de l'hypertension artérielle liée à la toxicité rénale, qui nécessite fréquemment une réduction des doses. Il est d'ailleurs possible que le manque d'effet clinique soit lié à une dose trop faible, mais que l'on ne peut dépasser étant donné la toxicité du produit. Récemment, de nouvelles substances appartenant au même groupe ont été synthétisées dans l'espoir de réduire cette toxicité.

Le FK 506, extrait de champignons comme la cyclosporine A, est fabriqué au Japon où il est beaucoup utilisé dans les transplantations et dans certaines maladies auto-immunitaires. Dans une étude clinique préliminaire, dix-neuf malades atteints de SEP ont été traités aux Etats-Unis. La tolérance semble acceptable et ce produit corrige certaines anomalies immunitaires observées dans la SEP. Cette étude ne permet aucune conclusion quant à l'efficacité clinique du produit.

La rapamycine est cinquante fois plus puissante que la cyclosporine A et sa toxicité rénale est faible. Les résultats des études chez l'animal et en laboratoire font de ce produit un candidat intéressant pour le traitement de la SEP, mais aucun essai clinique n'est en cours dans ce domaine jusqu'à présent.

### Méthotrexate

Le methotrexate (Ledertrexate) est un ancien immunosuppresseur utilisé dans certaines affections auto-immunitaires, notamment la polyarthrite chronique évolutive, avec de bons résultats et une tolérance acceptable. Il n'avait jamais fait l'objet d'études systématiques dans la SEP, mais un essai clinique dans les formes progressives vient d'être publié aux Etats-Unis. Il en ressort que le methotrexate a un léger effet favorable sur la progression de la maladie. Ce bénéfice n'est significatif

qu'au niveau des membres supérieurs et concerne peu la marche. Les doses utilisées dans cette étude sont relativement faibles et il serait intéressant d'expérimenter des dosages plus élevés.

### Mitoxantrone

Le mitoxantrone (Novantrone) est un agent anticancéreux au départ mais dont on s'est aperçu récemment qu'il était également un puissant immunosuppresseur, notamment dans l'EAE, dix fois plus actif que le cyclophosphamide. Il présente certains avantages sur le plan de la toxicité car il n'agit pas sur les organes de la reproduction, n'entraîne pas de risque de cancer et provoque peu de réactions d'intolérance.

Les premières études préliminaires ont rapidement plaidé pour une action favorable de ce produit sur la fréquence des poussées et la progression du handicap. D'autre part, les études en IRM ont montré un effet remarquable sur les plaques actives qui disparaissent rapidement sous l'action du traitement. Dans une étude toute récente, le Mitoxantrone s'est avéré capable de "bloquer" en quelques mois l'évolution de la maladie, tant en ce qui concerne les poussées, la progression de l'invalidité et l'activité des plaques à l'IRM, dans des formes de SEP très actives, se détériorant rapidement. Ces formes ne répondent pas à l'administration intraveineuse de methylprednisolone ni à d'autres immuno-suppresseurs. Elles étaient donc résistantes à tous nos traitements jusqu'à présent. Une autre étude en double aveugle est actuellement en cours sur un nombre important de malades en phase rémittente progressive. Malheureusement, l'administration prolongée de mitoxantrone entraîne une toxicité cardiaque importante, irréversible, et un traitement par cet agent ne peut excéder trois à quatre ans en moyenne. Ce médicament, particulièrement efficace sur l'activité de la maladie, sera réservé aux patients dont l'évolution est rapidement défavorable, pour tenter de l'enrayer. D'autres substances moins actives sur le système immunitaire mais mieux tolérées telles que les interférons ou certains immunosuppresseurs à faible toxicité pourraient ensuite prendre le relais pour consolider le résultat.

### Cladribine

La cladribine (Leustatin) est un immunosuppresseur agissant davantage sur les lymphocytes que sur les autres cellules du sang. Il est donc surtout utilisé dans les leucémies. Une étude en double aveugle dans les formes progressives de SEP vient d'être réalisée aux Etats-Unis. Elle montre une stabilisation de la progression chez les malades traités par rapport à ceux ayant reçu un placebo. Cet effet favorable est

également confirmé par des études en IRM, les malades traités présentant moins de nouvelles lésions. Des essais ultérieurs devront confirmer ces résultats.

### Déoxyspergualine

La déoxyspergualine (Gusperimus) présente des propriétés immunologiques intéressantes car elle agit non seulement sur les lymphocytes aux stades de prolifération et de différenciation, mais elle inhibe également la présentation de l'antigène. Elle pourrait donc agir à la fois au début et à la fin du cycle de la réaction immunitaire. Utilisée dans la transplantation d'organes et en cancérologie, elle fut essayée par un dentiste allemand souffrant de SEP qui se déclara guéri et fit campagne pour une étude à plus large échelle. Un essai clinique en aveugle chez de nombreux malades n'a malheureusement pas confirmé cet effet favorable, ni sur le plan clinique ni sur l'évolution des plaques en IRM.

### Roquinimex

Le roquinimex (Linomide) empêcherait la présentation de l'antigène et n'agirait pas sur la prolifération et la différenciation des lymphocytes. De ce fait, il semble particulièrement bien toléré. Une étude préliminaire en aveugle sur quelques dizaines de patients a montré des résultats encourageants tant sur le plan de ses effets cliniques que de la prévention du développement de nouvelles lésions cérébrales en IRM.

### ***Immunothérapies spécifiques***

Les immunothérapies spécifiques sont le résultat des découvertes récentes de la recherche fondamentale dans le domaine des mécanismes immunitaires impliqués dans la SEP ainsi que des nouvelles techniques de fabrication de médicaments telles que les anticorps monoclonaux et le génie génétique.

Elles interviennent à divers stades de la réaction immunitaire, depuis la présentation de l'antigène jusqu'aux mécanismes effecteurs responsables de la destruction de la myéline.

Les immunothérapies spécifiques sont dirigées contre les cellules responsables de l'immunité (immunité cellulaire) ou contre les médiateurs chimiques (cytokines) qu'elles sécrètent (immunité humorale). Elles tentent de corriger une immunodéficience ou, au contraire, ce qui est le cas dans la SEP, un état d'hyperimmunité.

## **Immunothérapies spécifiques cellulaires**

### *Lymphocytes immunocompétents*

On sait que les anticorps monoclonaux permettent d'identifier en laboratoire (in vitro) les diverses sous-populations lymphocytaires grâce à des molécules spécifiques appelées récepteurs de surface parce que situés sur la membrane cellulaire. Lorsqu'ils sont injectés à un animal (in vivo), ils se fixent sur les cellules porteuses du récepteur correspondant à l'anticorps, ce qui entraîne la paralysie de la cellule et parfois sa disparition. On peut ainsi neutraliser les lymphocytes porteurs du récepteur de surface CD3, relativement peu spécifique et concernant notamment les lymphocytes suppresseurs et effecteurs. Plus sélectivement, on peut éliminer les lymphocytes porteurs du récepteur CD4, c'est-à-dire les lymphocytes effecteurs, responsables de l'état d'hyperimmunité.

Ces deux techniques ont été appliquées chez quelques malades atteints de SEP pour tester la tolérance et les effets immunologiques. Elles produisent de fait une neutralisation quasi totale des lymphocytes concernés pendant plusieurs mois. Des examens successifs en IRM chez ces patients montrent une réduction importante des lésions actives. On a donc déjà pu objectiver l'action favorable de ces traitements sur l'évolution des plaques, mais il est trop tôt pour évaluer son utilité clinique. De plus il faut encore résoudre certains problèmes pour améliorer la tolérance, préciser le schéma de traitement et réduire la production d'anti-anticorps qui pourraient compromettre les résultats à long terme.

### *Lymphocytes migrants*

On sait qu'une barrière située au niveau des vaisseaux cérébraux empêche les lymphocytes circulant dans le sang de pénétrer dans le SNC. On connaît plusieurs médiateurs chimiques appelés molécules d'adhésion qui interviennent pour ralentir les lymphocytes, les immobiliser contre la paroi vasculaire, modifier leur forme et finalement leur permettre de s'insinuer au travers de cette paroi pour envahir le tissu cérébral. Dans l'EAE, l'administration d'anticorps monoclonaux contre ces molécules d'adhésion empêche les lymphocytes activés de pénétrer dans le SNC et prévient la maladie. Des essais préliminaires dans la SEP ont montré que la technique était bien tolérée et une étude sur un nombre plus important de patients est actuellement en cours aux Etats-Unis.

### *Lymphocytes spécifiques pour la protéine basique myélinique (PBM)*

Les lymphocytes qui pénètrent dans le cerveau sont sensibilisés contre certains fragments (épitopes) de la PBM. Ces cellules sont présentes chez chacun d'entre nous, mais elles ne sont "activées" que chez les malades atteints de SEP. Cette activation est responsable de leur passage au travers des vaisseaux cérébraux et de leur agression immunologique contre la myéline. Chez l'animal, si l'on fait disparaître ces lymphocytes spécifiques de la PBM, on empêche l'EAE de se développer. Ces observations sont à la base d'essais cliniques préliminaires dans la SEP, appelés "vaccination lymphocytaire", dont on a surestimé les promesses. Le principe consiste à prélever du sang chez un malade souffrant de SEP, à isoler les lymphocytes spécifiques de la PBM, à les cultiver pour en obtenir un grand nombre, à les irradier pour faire disparaître leur spécificité et finalement à les réinjecter à ce même patient par voie sous-cutanée. Ces lymphocytes irradiés provoquent la sécrétion de médiateurs chimiques qui s'attaquent aux cellules spécifiques circulantes et les détruisent. Ce traitement appliqué chez une demi-douzaine de malades a fait disparaître les lymphocytes spécifiques et n'a pas provoqué de réactions indésirables. Malheureusement, cette approche thérapeutique est techniquement très difficile et extrêmement onéreuse. L'organisation d'une étude portant sur un grand nombre de malades pose donc un problème, d'autant plus que certains arguments scientifiques permettent de douter de l'efficacité clinique de ce traitement.

### **Immunothérapies spécifiques agissant sur le complexe trimoléculaire**

On sait que le complexe trimoléculaire est à la base de toute réaction immunitaire spécifique et implique notamment trois structures de reconnaissance fondamentales : le complexe majeur d'histocompatibilité situé sur la cellule présentant l'antigène, l'antigène lui-même et enfin le récepteur cellulaire situé sur la membrane des lymphocytes T effecteurs (CD4). En paralysant l'une de ces trois structures, on peut espérer bloquer la reconnaissance de l'antigène par le système immunitaire et donc étouffer sa réaction dans l'oeuf.

#### **Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)**

Le CMH est la première structure qui entre en jeu. Il s'agit d'une grosse protéine de forme complexe présentant un creux dans lequel l'antigène doit venir se loger avant d'être présenté au récepteur cellulaire. Chez l'animal, des anticorps monoclonaux dirigés contre cette protéine permettent de prévenir l'EAE. Dans la SEP, une étude préliminaire est en cours pour apprécier la tolérance et les effets

immunologiques.

### L'antigène

Un problème particulier à la SEP dans ce domaine est que nous ne connaissons pas d'antigène spécifique responsable de la maladie. Nous savons cependant que plusieurs fragments (épitopes) de certaines protéines constitutives de la myéline sont capables de provoquer une réaction immunitaire du SNC chez l'animal et que les lymphocytes des malades atteints de SEP sont sensibilisés vis-à-vis de ces divers épitopes. Sur base de ces données on a donc imaginé diverses techniques de "désensibilisation" à partir de protéines synthétiques reproduisant certains fragments des protéines naturelles qui composent la myéline.

### *Le copolymer-I (COP-I)*

Le COP-I (copaxone) est un ensemble de polypeptides synthétiques résultant de la mise en présence et de l'association au hasard de quatre acides aminés constitutifs de la PBM. A l'origine, cette association de divers peptides avait été mise au point pour provoquer une EAE. Il s'est avéré en réalité, qu'elle était, au contraire, très efficace pour prévenir ou même guérir l'EAE chez de nombreuses espèces animales. L'intervention du hasard dans la constitution de ces polypeptides pose des problèmes pour la reproductibilité d'une substance active qui semblent en voie d'être résolus. On pense que le COP-I agit en déplaçant la PBM (ou d'autres protéines constitutives de la myéline dont il partage la réactivité vis-à-vis du système immunitaire) au niveau du "creux" du CMH, bloquant ainsi la présentation de l'antigène. Il serait également capable d'induire la prolifération de cellules immunosuppressives.

Le premier essai clinique de ce produit date déjà de 1987. Dans cette étude en aveugle, deux groupes de patients présentant la forme à poussées et rémissions ont reçu soit le COP-I, soit du placebo pendant deux ans. La fréquence des poussées chez les patients traités a été réduite de 77 % et celle d'une progression du handicap de un point sur l'échelle EDSS a été diminuée de 58 % par rapport au groupe placebo. Ces résultats étaient donc très encourageants mais les problèmes techniques rencontrés dans la fabrication du COP-I ont retardé de plusieurs années la réalisation d'une étude clinique portant sur un nombre important de patients. Les résultats n'ont pas encore été publiés mais ils ont été présentés à des réunions scientifiques récemment. Quoique positifs, ils sont moins spectaculaires que dans la première étude. Le bénéfice sur le plan des poussées est de 30 % pour les malades traités par rapport au groupe placebo et de 28 % sur celui de la progression.

Cette différence dans les résultats pourrait trouver une explication dans une efficacité moindre du COP-I fabriqué à l'échelle industrielle et par une meilleure interprétation statistique des résultats observés à partir de groupes plus importants de malades. Quoiqu'il en soit, ce produit dont la tolérance est particulièrement bonne, constitue un traitement intéressant pour les patients en début de maladie et présentant des poussées fréquentes.

L'administration quotidienne par injection sous-cutanée est la principale contrainte. Des techniques permettant une libération prolongée du produit et des injections plus espacées sont à l'étude. D'autre part, étant donné que le COP-I administré par voie orale est efficace chez l'animal pour prévenir l'EAE, il se pourrait qu'il soit également efficace sous forme de gélules dans la SEP. Le traitement se rapprocherait alors de celui par PBM.

#### *La protéine basique myélinique par voie orale (Myloral)*

Plusieurs essais de désensibilisation de patients atteints de SEP à l'aide de PBM injectée par voie intramusculaire ont été réalisés il y a près de vingt ans déjà, sans aucun succès sinon même avec parfois des aggravations. Une théorie récente suggère que la présence régulière de PBM dans le tube digestif génère des cellules spécifiques de cette protéine qui sécrètent des médiateurs chimiques ayant une activité immunosuppressive. Cette théorie, qui n'est pas admise universellement, s'est révélée exacte en ce qui concerne l'EAE et d'autres affections auto-immunitaires expérimentales. Une étude préliminaire aux Etats-Unis dans la SEP a donné des résultats jugés suffisamment encourageants pour décider la firme produisant le Myloral à réaliser une vaste étude en aveugle chez 504 patients. Les résultats devraient être connus dans deux ans.

#### Le récepteur cellulaire des lymphocytes T (TCR)

On sait que le TCR est une molécule semblable à celle des anticorps. Il se compose de structures complexes dont les combinaisons innombrables lui permettent de reconnaître des millions d'antigènes. Dans l'EAE, il s'est avéré que le TCR utilisait de préférence certaines structures pour effectuer cette reconnaissance chez tous les animaux appartenant à une même race. Dans la SEP, cet "usage restrictif" de certaines structures du TCR est admis par les uns et contesté par d'autres. Les partisans d'un usage restrictif ont déterminé les structures qui seraient utilisées de façon préférentielle (TCR Vb 5.2/5.3) et ont mis au point soit des anticorps monoclonaux, soit des peptides dérivés de ces structures qui devraient agir comme désensibilisants. Un essai clinique depuis près de deux ans est en cours chez quelques

patients, dont les résultats montrent une diminution importante du nombre de lymphocytes spécifiques pour la PBM. Le traitement semble bien toléré mais son effet sur la maladie reste à déterminer.

### **Immunothérapies spécifiques utilisant les médiateurs chimiques**

On sait que les cellules du système immunitaire agissent en sécrétant des substances chimiques (cytokines) qui diffusent autour d'elles et provoquent des modifications du fonctionnement des cellules voisines. Ces médiateurs sont très sélectifs dans leur cible et se divisent en deux catégories : ceux qui augmentent les réactions immunitaires et ceux qui les diminuent. Si l'on veut maîtriser une réaction immunitaire, on peut donc utiliser soit des cytokines qui dépriment l'immunité, soit, au contraire, des antagonistes des cytokines qui augmentent l'immunité pour contrecarrer leurs effets. Les deux techniques sont déjà investiguées dans la SEP.

#### Antagonistes des cytokines augmentant l'immunité

##### *Les interférons*

Les cytokines les plus utilisés dans cette catégorie sont les interférons. L'interféron naturel a été décrit pour la première fois en 1957. Il s'agit d'une protéine sécrétée à partir de cellules infectées par un virus. Cette protéine "interfère" avec les cellules voisines pour les empêcher d'être infectées à leur tour par le virus. Par la suite, il s'est avéré qu'il existait deux groupes d'IFN : le type I (subdivisé en a et b) et le type II (IFN-g) qui ont des effets antagonistes. Plus récemment, deux autres types d'IFN ont encore été décrits : l'IFN-omega (IFN-w) très proche de l'IFN-a et l'IFN-tau (t) fabriqué dans une partie du placenta (trophoblaste) permettant notamment la tolérance immunitaire du fœtus. Ce n'est qu'à partir des années 80 que le génie génétique a permis la synthèse de ces diverses molécules et, plus tardivement, leur utilisation clinique. Les IFN-a et b sont semblables sur le plan de leur structure moléculaire et ont des effets comparables. Ils ont été utilisés surtout jusqu'à présent dans certains cancers et pour leurs effets antiviraux dans les hépatites B et C notamment. Doté d'une action antivirale également, l'IFN-g s'est récemment révélé une des cytokines les plus actives dans le déclenchement et l'évolution des états d'hyperimmunité. En 1987, l'IFN-g fut administré à quelques patients atteints de SEP dans l'idée qu'il s'agissait d'une maladie virale. Il s'avéra après quelques semaines déjà que l'IFN-g provoquait de nombreuses poussées et le traitement fut donc rapidement interrompu. Cette observation clinique venait confirmer des études chez l'animal ayant mis en évidence le rôle important de l'IFN-g dans l'apparition d'un état

d'hyperimmunité et encouragèrent les études déjà en cours dans la SEP avec les IFN-a et b, antagonistes de l'IFN-g.

#### Les interférons naturels

Peu après la découverte de l'IFN naturel, ce produit fut administré à des malades atteints de SEP dans l'idée que les poussées pouvaient être déclenchées par la persistance d'un virus dans le SNC, et sur base des constatations à l'époque que la production d'IFN était insuffisante dans la SEP. On pensait donc que son administration pourrait être bénéfique. Dès cette époque, il apparut que l'IFN-b naturel injecté dans le LCR (parce que ne passant pas dans le SNC après injection intraveineuse) entraînait une diminution de la fréquence des poussées. Ces études ne portaient cependant que sur un petit nombre de malades car la fabrication d'IFN à partir de cultures de tissus était très limitée.

#### Les interférons recombinants

L'utilisation clinique des IFN recombinants fabriqués par génie génétique se heurta pendant un certain temps à des problèmes de stabilité et ils ne furent disponibles pour des essais cliniques à vaste échelle que fin des années 80.

Les IFN-a n'ont pas fait l'objet de grandes études et les dosages ainsi que les modes d'administration ont été très variables. Il est donc difficile d'apprécier les résultats mais il semble que l'administration régulière de fortes doses pendant un certain temps exerce une influence favorable sur la fréquence des poussées. Malheureusement, les effets secondaires ne sont pas négligeables.

Les IFN-b recombinants appartiennent à deux groupes en fonction de leur mode de production et de leur structure. Le "Betaseron" (Schering) fut utilisé le premier en SEP. Il est produit à partir d'une bactérie et ne diffère de l'IFN-b naturel que par un seul des acides aminés. Le "Rebiff" (Serono) et l' "Avonex" (Biogen) sont produits à partir d'ovocytes de hamsters et ont une structure moléculaire strictement semblable à la forme naturelle. Ces légères différences de structure et de production pourraient être responsables d'une efficacité et d'une tolérance différentes.

Les résultats obtenus aux Etats-Unis et au Canada au cours d'une étude de trois ans avec le Betaseron chez des malades présentant la forme rémittente ont été publiés en avril 93 et ce fut un événement historique. Pour la première fois en effet, la communauté scientifique admettait qu'une substance était capable de modifier l'évolution de la maladie tant sur le plan clinique que de l'IRM, et de plus, ce fut le

premier médicament officiellement reconnu comme traitement causal de la SEP par le Ministère de la Santé Américain.

Le bénéfice dans la réduction de la fréquence des poussées pour les patients traités est de 34 % par rapport au groupe placebo. L'avantage en faveur des malades traités en ce qui concerne la progression du handicap est de 30 % après trois ans, ce qui est moins significatif. Les observations les plus frappantes ont concerné les lésions cérébrales observées en IRM, dont l'évolution fut remarquablement diminuée même avec la dose faible de Betaseron. Il ne fait donc aucun doute que dans ces formes de SEP à leur début et présentant des poussées fréquentes mais peu handicapées, le Betaseron freine l'activité de la maladie sans l'arrêter définitivement, faut-il le dire ! L'administration du produit doit se faire par injections sous-cutanées, à raison d'une injection tous les deux jours. Les effets secondaires ne sont pas négligeables et s'observent chez la moitié environ des patients. Ils nécessitent parfois l'arrêt du traitement. Le problème majeur, commun à tous les IFN, est le prix considérable du produit dont le coût annuel se situe actuellement entre 10 et 15.000 dollars.

Les résultats de l'étude réalisée au Etats-Unis sur une période de deux ans avec l' "Avonex" n'ont pas encore été publiés, mais ont été présentés lors de diverses réunions scientifiques. Le traitement consiste en l'administration intramusculaire d'une seule dose d'Avonex par semaine ou d'un placebo. Le bénéfice observé chez les patients traités par rapport à ceux recevant le placebo est de 31 % tant en ce qui concerne la fréquence des poussées que le nombre de patients indemnes de poussées pendant l'essai. L'effet sur la progression de la maladie semble intéressant et se traduit par un avantage de 36 % pour les malades traités après deux ans. D'autre part des projections statistiques montrent qu'en principe l'Avonex augmente de 75 % le délai avant que le handicap ne s'aggrave d' 1 unité sur l'EDSS. A l'IRM, les lésions actives sont réduites de 50 % mais par contre le nombre total de lésions après deux ans est le même dans les deux groupes. Cette substance paraît donc intéressante chez les patients présentant la forme à poussées et rémissions, en début d'évolution et peu handicapés.

Nous ignorons si les IFN-b sont également efficaces pour freiner la progression de la maladie à un stade plus avancé. Des études sont en cours dans les formes rémittentes-progressives afin d'évaluer leur utilité pour prévenir l'aggravation inexorable du handicap.

*Récepteur soluble du "Tumor necrosis factor a" (TNF-a)*

Le TNF- $\alpha$  receptor 1 est une cytokine impliquée dans les phénomènes inflammatoires qui joue vraisemblablement un rôle aussi important que l'IFN-g dans l'évolution de la SEP. Son antagoniste, le "récepteur soluble" a été produit par génie génétique et s'est montré très efficace dans l'EAE. En clinique il est utilisé à un stade expérimental comme agent anti-tumoral, et des essais cliniques dans la SEP vont commencer incessamment.

### Cytokines déprimant l'immunité

#### *Tissue growth factor b (TGFb)*

Le facteur de croissance tissulaire b (Betakine) est une cytokine qui inhibe les réactions immunitaires et réduit la libération de certains produits toxiques qui leur sont associés. Très efficaces dans l'EAE, il est actuellement à l'étude chez une dizaine de patients présentant une forme progressive de SEP pour apprécier sa tolérance ainsi que son influence sur certains mécanismes immunitaires.

#### *Interleukin 10 (IL-10)*

L'interleukin 10 est une cytokine ayant de puissants effets immunosuppresseurs. Elle présente l'avantage d'agir à de nombreux stades de la réaction immunitaire et s'est déjà montrée efficace dans l'EAE. Il est probable que des études cliniques auront lieu prochainement dans la SEP.

### Médicaments agissant sur la production de certaines cytokines

On a découvert récemment que certains médicaments utilisés dans d'autres pathologies que les affections cancéreuses ou immunitaires ont des effets immunologiques qui pourraient être intéressants dans la SEP. Il en est ainsi notamment de deux substances étudiées en clinique depuis plusieurs années, l'une dans les troubles vasculaires cérébraux (pentoxifylline) et l'autre dans la dépression nerveuse (rolipram) qui, toutes deux, freinent la production par diverses cellules immunocompétentes de certains médiateurs chimiques (TNF- $\alpha$  et IFN-g) impliqués dans les états d'hyperimmunité. Les essais avec la pentoxifylline chez quelques malades atteints de SEP donnent des résultats contradictoires quant à ses effets sur les taux de TNF- $\alpha$  dans le sang. Par contre, les résultats intéressants obtenus avec le rolipram dans l'EAE justifient des études cliniques dans la SEP et permettent d'espérer un effet plus favorable. L'avantage de ces médicaments est que leur bonne tolérance a été démontrée précédemment chez de nombreux patients traités pour d'autres indications que la SEP.

## Traitements restaurateurs

On sait depuis trente ans déjà qu'il existe une "remyélinisation", c'est-à-dire une synthèse de myéline nouvelle au niveau de près de 80 % des plaques, dont la signification reste imprécise. Elle concerne en général la périphérie des lésions, semble parfois complète, débute en moyenne un mois après les premiers signes de destruction de la myéline et s'observe aussi bien aux stades tardifs que précoces de la maladie. Cette remyélinisation ne semble pas intervenir dans la récupération clinique après une poussée, mais pourrait expliquer certaines améliorations à moyen terme.

Les mécanismes à la base de ce processus de remyélinisation commencent à être connus et offrent des perspectives thérapeutiques. On sait que, dans un SNC normal, il persiste une réserve de cellules immatures capables dans certaines conditions de se transformer en oligodendrocytes c'est-à-dire en cellules fabriquant de la myéline. On pense également que les oligodendrocytes adultes dont le rôle est d'entretenir la myéline peuvent "rajeunir" et retrouver la potentialité de fabriquer de la nouvelle myéline. Enfin, au niveau de la moelle épinière, les cellules qui fabriquent la myéline des nerfs périphériques peuvent migrer le long des racines vers les plaques médullaires et fabriquer de la myéline de type central.

Divers médiateurs chimiques favorisant la croissance des cellules qui fabriquent la myéline ont été isolés récemment et il semble logique d'envisager leur administration chez les malades souffrant de SEP pour favoriser la remyélinisation des lésions. Sur le plan pratique, l'injection intraveineuse ou intramusculaire se heurte à deux problèmes : le risque de dégradation de ces protéines par des enzymes et celui de ne pas pouvoir franchir la barrière entre le sang et le SNC. On envisage donc l'implantation de micropompes dans le cerveau, libérant ces substances de façon continue, ou la greffe de cellules transfectées avec un gène codant la synthèse de ces protéines. La greffe au niveau des plaques elles-mêmes de jeunes oligodendrocytes mis en culture et stimulés par des facteurs de remyélinisation a été effectuée chez l'animal mais semble difficilement réalisable chez l'homme étant donné la multiplicité et l'évolutivité permanente des lésions. Elle ne pourrait se faire que chez un patient dont on aurait stabilisé l'affection par un traitement médical et à qui on voudrait donner le maximum de chance de récupérer son déficit.

En attendant que ces techniques soient disponibles, on tente de pallier la fatigue ou une faiblesse musculaire par des substances facilitant la propagation des influx nerveux. On sait que lors de cette propagation il existe un épuisement progressif et

anormal du facteur de réserve au niveau des nerfs démyélinisés, particulièrement influencé par la température. Pour compenser ce déficit on tente de prolonger la durée de passage du courant grâce à certaines substances chimiques. Il s'est avéré en laboratoire que la 4-aminopyridine (4-AP) augmentait le seuil de température au-dessus duquel la conduction dans les parties démyélinisées était interrompue. Dans certains cas, ce produit a même permis de restaurer une conduction déjà bloquée à température normale. Des essais cliniques dans la SEP ont été réalisés depuis quelques années avec des résultats positifs chez certains malades. La 4-AP est rapidement métabolisée et son effet clinique est transitoire. On envisage donc de commercialiser cette substance sous forme de capsules libérant lentement le produit (bampridine) pour maintenir une efficacité constante.

Dans un autre domaine, des études chez la souris ont montré que les immunoglobulines G (IgG) provoquent une remyélinisation des lésions dans l'encéphalomyélite provoquée par le virus de Theiler. En clinique, il s'est avéré que l'administration d'IgG par voie veineuse chez des patients présentant une baisse de vision, séquelle d'une ancienne névrite optique a permis une récupération partielle de la vue chez certains d'entr'eux. Sur base des données expérimentales chez la souris, on a donc émis l'hypothèse que le mécanisme à la base de cette récupération serait une remyélinisation des nerfs optiques induite par les IgG. Une étude pilote dans la SEP est en cours aux Etats-Unis pour vérifier cette hypothèse. Elle concerne des patients en phase rémittente-progressive dont le handicap est stable depuis au moins dix-huit mois, rendant ainsi peu probable une récupération spontanée.

## LA SCLEROSE EN PLAQUES AU SEUIL DU XXI<sup>e</sup> SIECLE

Il est peu de domaines en SEP dans lesquels la recherche fondamentale et clinique n'ait fait des progrès spectaculaires au cours des deux dernières décennies du XX<sup>e</sup> siècle.

Nous savons aujourd'hui que la SEP est une maladie à hérédité complexe, s'exprimant en présence d'un ou plusieurs facteurs environnementaux, dont le résultat est une agression immunitaire du SNC.

Les bases génétiques de la prédisposition à la SEP font l'objet de recherches intensives en Europe (Genethon) et aux Etats-Unis, et nous disposerons certainement de données plus précises d'ici quelques années lorsque le génome humain aura été décrypté dans sa totalité. Une mauvaise programmation du système immunitaire constitue certainement un des facteurs de prédisposition, et jusqu'à présent, les seuls loci ayant montré une association certaine avec la SEP concernent le CMH. Divers arguments suggèrent cependant que d'autres facteurs interviennent également mais ils restent à découvrir.

Plusieurs domaines restent encore à explorer notamment celui concernant certaines populations vivant dans des zones à haut risque et chez qui, malgré cela, la SEP est exceptionnelle. Il en est ainsi, par exemple, des Amérindiens en Amérique du Nord, des Lapons en Scandinavie, des Gitans en Hongrie, des Maoris en Nouvelle-Zélande et des Yakutes dans le nord de la Russie. Ces populations paraissent "protégées" génétiquement contre la SEP et il serait très intéressant de connaître le ou les gènes qui leur confèrent cette protection. Par contre, la population noire vivant aux Etats-Unis et originaire d'Afrique, c'est-à-dire d'une région à risque quasi nul, semble acquérir une certaine susceptibilité à la SEP. La prévalence dans ce groupe atteint en effet la moitié de celle de la population blanche. Au cours du temps, les unions interraciales ont introduit chez eux près de 25 % du patrimoine génétique de la population blanche et il serait intéressant d'identifier le facteur génétique responsable de cette prédisposition acquise. Des travaux préliminaires semblent indiquer que le groupe HLA-0201 est plus fréquent de façon significative, chez les noirs américains atteints de SEP par rapport à ceux qui n'en souffrent pas.

La nature du ou des facteurs extérieurs indispensables pour que la prédisposition génétique s'exprime reste un des mystères de la SEP. Le modèle expérimental récent d'une souris transgénique qui développe spontanément une EAE si l'animal se trouve dans un milieu "non stérile", nous conforte dans l'hypothèse

selon laquelle il s'agit d'un, ou plus vraisemblablement, plusieurs facteurs infectieux. La plupart des hypothèses suggèrent que les virus favorisent l'apparition de la SEP, comme dans celle d'autres affections auto-immunitaires. Mais certaines observations épidémiologiques plaident dans un sens opposé : en Europe, le taux de prévalence de la SEP est moins élevé dans le sud, or, dans ces régions, la fréquence des infections virales est plus élevée. Certains suggèrent donc que les virus pourraient avoir un rôle protecteur vis-à-vis de la SEP. On voit que la nature et le rôle du ou des facteurs extérieurs sont encore loin d'être élucidés.

Maladie à hérédité complexe, la SEP est donc aussi une maladie multifactorielle. Cette multiplicité de ses causes pourrait paraître décourageante, car le public entend souvent dire que l'on ne trouve pas le traitement d'une maladie tant que l'on n'en connaît pas la cause. Dans l'histoire de la médecine, les faits ont souvent contredit cet adage. Au XIX<sup>e</sup> siècle par exemple, de graves épidémies ont été circonscrites grâce à des mesures d'hygiène dès que leurs modes de propagation ont été identifiés. Pourtant, à cette époque, les germes responsables n'avaient pas encore été isolés et il n'existait aucun médicament pour les détruire.

Dans la SEP, les progrès extraordinaires que nous avons faits cette dernière décennie dans la connaissance des anomalies immunitaires impliquées dans son évolution ont été à l'origine d'essais cliniques pour tenter de les corriger. Sans connaître la cause de la SEP, on peut en effet espérer influencer favorablement son cours en normalisant le fonctionnement du système immunitaire. En quelques années, les résultats de ces études ont abouti à ce que, pour la première fois dans l'histoire de la SEP, un médicament a été reconnu par le monde scientifique et les autorités administratives comme traitement des formes rémittentes.

Les acquis de la recherche fondamentale et les données des examens en IRM nous ont également permis de mieux comprendre ce qui se passe dans le SNC au cours des différents stades de l'évolution clinique des malades. Nous savons qu'il existe dans le sang des patients souffrant de SEP des lymphocytes T capables de reconnaître la PBM qui, contrairement à ceux que l'on trouve également chez des personnes normales peuvent être "activés" et devenir agressifs. On ne connaît pas avec précision ce qui déclenche cette agressivité. L'hypothèse la plus séduisante est la théorie de la ressemblance moléculaire entre certaines séquences des protéines constitutives de la myéline et l'enveloppe d'un virus, semant le doute chez les lymphocytes à mémoire. D'autre part, dans le cadre des maladies auto-immunitaires on sait que certains agents microbiens et notamment les virus, lorsqu'ils sont incorporés dans l'ADN d'une cellule, peuvent induire l'expression d'un épitope "non-soi" au niveau d'une protéine et attirer l'attention du système immunitaire sur cette

molécule jusqu'alors parfaitement tolérée. Certains médicaments ou un traumatisme peuvent produire les mêmes effets.

Quoiqu'il en soit, le résultat de cette agression immunitaire est la formation d'une "plaque" caractérisée en tout premier lieu par un trouble de la perméabilité vasculaire à un endroit précis du SNC, généralement dans la substance blanche, permettant le passage de cellules activées (inflammatoires) dans le tissu cérébral. Très rapidement, vraisemblablement en quelques jours, les cellules et les médiateurs chimiques qu'elles libèrent, provoquent autour d'eux une destruction de la myéline. A ce stade, la conduction nerveuse est interrompue et le malade présente un déficit neurologique correspondant à la localisation de la plaque.

Les troubles de la perméabilité vasculaire diminuent progressivement pour disparaître en moyenne après un mois. En même temps les lymphocytes suppresseurs maîtrisent la situation et les phénomènes hyperimmunitaires et inflammatoires régressent. A ce stade, la myéline reste détruite, mais la conduction nerveuse se rétablit partiellement, grâce au développement de structures bioélectriques particulières (canaux à sodium) indispensables pour la propagation de l'influx nerveux. Le malade récupère et son amélioration est fonction de l'efficacité de ces nouvelles structures. Plus tard, cette récupération peut encore progresser chez les patients qui ont la chance de fabriquer de la nouvelle myéline (remyélinisation).

Nous ignorons toujours pourquoi le malade, après une dizaine d'années environ, entre dans la phase progressive, caractérisée soit par une récupération de moins en moins satisfaisante, soit par une progression lente du déficit neurologique. Il semble cependant que cette augmentation du handicap soit associée à une disparition progressive des fibres nerveuses elles-mêmes (axones). Cette dégénérescence pourrait résulter de ce que les axones tolèrent de moins en moins les agressions immunitaires. Par contre, l'aggravation lentement progressive du déficit, en dehors de toute poussée et donc d'agression immunitaire aiguë n'a pas encore trouvé d'explication évidente. Nous savons qu'elle correspond également à une disparition de plus en plus importante des axones, objectivée sur des IRM séquentielles et associée à une augmentation du volume des espaces intercellulaires.

Tant dans la forme progressive primaire que secondaire, les phénomènes inflammatoires sont discrets, mais ils existent. Peut-être les médiateurs chimiques jouent-ils un rôle plus important à ce stade que dans les formes rémittentes à composante inflammatoire plus marquée. Quoiqu'il en soit, les mécanismes immunitaires semblent différents dans ces deux formes et, sur le plan pratique, cela se traduit par le fait que nos immunothérapies actuelles sont moins efficaces chez les

malades en phase progressive que chez ceux en phase rémittente.

Tous ces événements survenant à l'intérieur du cerveau peuvent être observés grâce à l'IRM. Le premier stade d'une poussée notamment, caractérisé par des troubles de la perméabilité vasculaire, donne lieu au passage d'un produit de contraste et permet de repérer les plaques actives, siège d'un processus inflammatoire aigu. La disparition précoce de la myéline se traduit par une image particulière, permettant ainsi d'établir le diagnostic peu après les premiers symptômes, beaucoup plus tôt qu'autrefois. Enfin, l'IRM permet de suivre l'évolution des lésions cérébrales dans le temps et d'apprécier de façon objective la progression de la maladie. Cette technique est très utile pour évaluer l'effet d'un traitement.

Jusqu'à présent, il n'avait jamais été possible de mettre en évidence dans le sang ou le LCR des patients atteints de SEP de marqueurs biologiques dont les taux varieraient parallèlement aux fluctuations de la maladie. On sait que, dans le diabète par exemple, les dosages répétés du sucre sanguin permettent de savoir si le patient est bien équilibré par son régime ou par l'administration d'insuline. Dans la SEP, l'intérêt serait double : prévoir les poussées (puisque nous savons que les processus inflammatoires et immunitaires précèdent les troubles cliniques) et adapter nos immunothérapies en fonction des modifications de ces marqueurs biologiques. Ce rêve des chercheurs semble près de se réaliser. Des techniques de biologie moléculaire ont montré tout récemment que les taux d'une cytokine stimulant l'immunité (TNF-a) augmente notablement au cours des quatre semaines qui précèdent une poussée, alors que les taux de deux cytokines ayant une action immunosuppressive (TGF-b et IL-10) diminuent de façon nette. Entre les poussées, par contre, les taux sont stables. Ces données ont été confirmées avec des techniques différentes et semblent prometteuses. Incidemment, ces travaux ont également montré des taux élevées de TNF-a dans les formes progressives, témoignant ainsi d'une hyperactivité permanente du système immunitaire, du moins en ce qui concerne les médiateurs chimiques. Il est probable que, d'ici peu ces techniques seront d'application courante en clinique.

Mais le progrès le plus important au seuil du troisième millénaire concerne incontestablement l'attitude des neurologistes et des laboratoires pharmaceutiques à l'égard du traitement de la SEP. La publication des résultats de la première étude avec l'IFN-b a eu le mérite de convaincre les uns comme les autres de ce qu'un traitement causal de la SEP n'était plus une utopie. Sur le plan du bénéfice clinique ce n'est encore qu'un petit pas et une étude récente montre que les malades s'attendaient à des résultats plus spectaculaires, mais c'est néanmoins un grand pas dans l'histoire de la SEP.

L'intérêt scientifique n'est pas seul en jeu. Les analystes ont prévu que le marché de l'IFN-b représenterait près d'un milliard et demi de dollars en 1998, même en ne s'adressant qu'aux formes rémittentes. Il est vrai qu'un traitement par IFN-b dans le but de diminuer la fréquence des poussées et de retarder le début de la phase progressive est, en principe, justifiable pour toute personne chez qui le diagnostic de SEP vient d'être posé.

Après une période d'enthousiasme compréhensible, le milieu scientifique réalise que l'IFN-b n'est pas le traitement définitif de la SEP et que nos connaissances fondamentales actuelles suggèrent d'investiguer d'autres médiateurs chimiques sans doute plus efficaces et moins contraignants pour les malades. Depuis 1992, trois réunions ont eu lieu aux Etats-Unis, consacrées aux techniques de pointe dans le traitement causal de la SEP. En 1993, 11 communications étaient présentées par des universités et 8 par des laboratoires de recherche appartenant à des firmes pharmaceutiques. En 1995, la contribution de l'industrie est équivalente à celle des laboratoires universitaires. Il est donc évident qu'il existe depuis peu un intérêt considérable des milieux pharmaceutiques pour le traitement de la SEP et ce peut être une excellente chose pour les patients. Le problème majeur de ces recherches est l'investissement financier qu'elles demandent, plus élevé que celui concernant les molécules classiques, dû au coût de production par génie génétique de ces nouveaux médicaments.

Le renouveau d'intérêt tant dans le public que dans les milieux neurologiques pour le traitement de la SEP a incité l'organisation d'études cliniques avec des immunosuppresseurs récents et moins toxiques. Ces recherches sont importantes car elles pourraient apporter une réponse plus rapide, même si elle n'est que provisoire, au problème du traitement des formes progressives qui, en fin de compte, sont les plus fréquentes et les plus invalidantes.

On sait que les mécanismes immunitaires impliqués dans la SEP sont complexes dès le départ et qu'ils le deviennent davantage avec la progression de la maladie. Les immunothérapies qui agissent de façon globale sur l'immunité (immunosuppresseurs) ont donc plus de chance d'être efficaces que ceux agissant de façon sélective sur l'un ou l'autre mécanisme (immunomodulateurs). Leur inconvénient, on le sait, est le fait qu'ils agissent également sur d'autres cellules en voie de multiplication et qu'il comportent parfois un risque de stérilité définitive ou de voir se développer des cancers à long terme. Il est paradoxal de constater que la plupart des agents anticancéreux (auxquels appartiennent les immunosuppresseurs) sont eux-mêmes capables de provoquer des cancers. C'est un problème auquel les

cancérologues sont très sensibles et ils ont développé ces dernières années des substances présentant moins de risques tout en gardant un important effet immunosuppresseur, souvent même plus marqué. Pour plusieurs d'entre-elles, des essais cliniques en phase II ont mis en évidence un effet favorable sur le nombre des poussées et la progression de l'invalidité, avec une tolérance satisfaisante. Des études en phase III devraient donc être réalisées. Ceci d'autant plus que des résultats tout récents ont confirmé que certains immunosuppresseurs ont une efficacité plus marquée que les immunomodulateurs dans la phase progressive et dans les cas d'évolution rapide.

En pratique, il serait justifié à l'heure actuelle d'évaluer plus d'une dizaine de traitements potentiels tant dans le domaine des immunomodulateurs que des immunosuppresseurs. Jamais, dans l'histoire de la SEP, nous ne nous sommes trouvés face à autant de possibilités thérapeutiques basées sur des arguments expérimentaux scientifiquement fondés.

La rapidité avec laquelle nous trouverons le meilleur traitement dépend de plusieurs facteurs et l'histoire de l'IFN-b est instructive quant au délai entre la première étude positive en phase I et le moment où le médicament est reconnu comme traitement. Les premières études en phase I montrant des résultats positifs ont été publiées en 1981. Les mêmes auteurs ont confirmé leurs observations en 1985. Cinq ans après, une étude préliminaire en phase II a déterminé la dose la plus efficace et la mieux tolérée. Les conclusions de l'étude en phase III ont été connues en avril 93. Trois mois plus tard la "US Food and Drug Administration" a admis l'efficacité de l'IFN-b comme traitement causal des formes rémittentes ambulatoires de SEP.

Douze années se sont donc écoulées entre la première étude clinique positive et la reconnaissance officielle du traitement. Ce délai important résulte de plusieurs facteurs et notamment de la réticence de l'industrie pharmaceutique à investir dans un domaine où, traditionnellement, les chances de réussite étaient considérées comme bien faibles. L'organisation d'une étude clinique dans la SEP est, en effet, une entreprise à risque, complexe, minutieuse et onéreuse. Plusieurs paramètres cliniques et paracliniques doivent être régulièrement suivis pour déterminer l'effet d'un nouveau traitement. Sur le plan clinique, l'évolution s'apprécie par la fréquence annuelle des poussées et par la progression de l'invalidité évaluée sur diverses échelles. Sur le plan radiologique, l'activité de la maladie se traduit par le passage d'un produit de contraste au niveau des plaques dites actives, observé sur des IRM répétées tous les mois. La progression des lésions cérébrales s'évalue par l'augmentation du nombre et/ou du volume des plaques sur des IRM pratiquées à une année d'intervalle. Sur le plan biologique, les dosages sériés de certaines cytokines permettront d'apprécier

l'évolutivité des réactions immunitaires et seront inclus dans les protocoles à venir.

Le nombre de malades à inclure dans les différents groupes pour permettre d'objectiver l'effet du traitement de façon statistiquement significative est déterminé par des statisticiens. Par exemple, si cet effet est évalué uniquement sur base de critères cliniques et si on suppose que le bénéfice du traitement sera supérieur de 50 % à celui du placebo, il faut inclure 75 patients dans chaque groupe et les suivre pendant deux ans pour atteindre une puissance statistique de 90 %. Un bénéfice plus faible (40 %) demande deux groupes de 125 patients. Plus le traitement est actif, moins il faut de patients pour évaluer son efficacité. Si l'effet du traitement est objectivé par l'évolution des plaques actives sur des IRM mensuelles, le nombre de malades (une vingtaine dans chaque groupe) et la durée de l'étude (six à neuf mois) sont considérablement réduits. Ceci est dû au fait que l'activité radiologique est en moyenne cinq fois plus importante que l'activité clinique. Mais cette méthode, si elle est plus rapide, a pour inconvénient d'être très onéreuse (prix des IRM) et de n'étudier que l'évolution de la maladie liée aux phénomènes inflammatoires.

La disponibilité du médicament est aussi un facteur important. Si la substance a été mise au point dans un laboratoire universitaire, souvent ce dernier n'a ni les moyens techniques ni les ressources financières pour produire le médicament en quantités suffisantes. Il faut trouver un laboratoire pharmaceutique qui accepte d'investir dans la fabrication d'une molécule dont l'efficacité et la rentabilité risquent de ne pas être prouvées. De plus, pour des raisons techniques et de sécurité, il faut environ 5 ans avant que l'industrie par génie génétique puisse mettre un nouveau médicament à la disposition des chercheurs pour les premières études en phase I.

Souvent, le médicament susceptible d'être efficace fait partie de nouvelles molécules mises au point par l'industrie pharmaceutique pour le traitement du cancer ou d'autres maladies auto-immunitaires. Il en est ainsi de la plupart des immunosuppresseurs récents. Dans ce cas, l'organisation d'une étude clinique dans la SEP dépend essentiellement de l'intérêt que la firme pharmaceutique accordera au projet. Cet intérêt sera basé sur les données des recherches fondamentales suggérant un effet intéressant du produit, les données cliniques préliminaires appuyant cette hypothèse, l'importance de l'investissement, la rentabilité en cas d'efficacité prouvée, etc... Le coût d'une étude clinique en phase III est toujours élevé. Le suivi d'un seul malade pendant un an sur le plan médical et biologique (IRM exclue) représente environ 3.000 dollars. Il faut y ajouter la fourniture du médicament et du placebo, la mise en place d'une équipe administrative pour assurer et contrôler la bonne marche de l'étude, l'évaluation statistique des résultats, etc... On comprend que les firmes pharmaceutiques pèsent longuement le pour et le contre avant d'assumer l'étude en

phase III d'un nouveau produit.

Enfin, la collaboration des patients aux études est un facteur non négligeable. La SEP n'existant pas chez l'animal, seuls les essais cliniques peuvent nous dire si une nouvelle molécule est capable de modifier favorablement l'évolution naturelle de la SEP. La durée d'une étude dépend en grande partie du temps nécessaire pour inclure la totalité des patients requis. On connaît des études où le recrutement s'est effectué en trois mois et d'autres où il a fallu près de deux ans. Ce délai dépend essentiellement de la motivation des patients et de leur intérêt pour la recherche d'un meilleur traitement.

Pour résumer la situation actuelle, on peut dire que, pour la première fois depuis que la maladie a été décrite, la médecine peut offrir un traitement (IFN-b) dont les bases scientifiques et l'efficacité sont universellement acceptées. Ce traitement ne résout pas tous les problèmes. Il agit surtout sur les poussées dont il diminue la fréquence, mais celles-ci ne sont pas totalement maîtrisées. Il semble bien, mais cela reste à confirmer, que la vitesse avec laquelle le handicap s'aggrave soit réduite de 75 %. En clair, le temps mis pour s'aggraver de une unité sur l'EDSS est de 3 ans pour les patients non-traités et de 5.5 ans pour ceux qui sont sous IFN-b. Mais il reste encore bien des questions à résoudre concernant le choix entre un produit quasi semblable ou une molécule strictement identique à l'IFN-b humain naturel ; la dose qui semble la plus efficace ; le rythme des injections : quotidienne ou hebdomadaire ; la voie d'administration : sous-cutanée, intramusculaire ou peut-être orale ; le coût de production du médicament ; le remboursement par la sécurité sociale ; le genre de malades qui en bénéficient le plus, etc... Dans l'état actuel de notre expérience, ce traitement concerne essentiellement les formes rémittentes et/ou les formes rémittentes progressives en début d'évolution, se déplaçant sans grande difficulté. L'ensemble de ces formes ne représente que 35 % environ des patients atteints de SEP dans une population donnée. Il reste donc 65 % des malades pour lesquels la progression du handicap est la hantise majeure et pour qui nous devons encore trouver un traitement pour la freiner.

Les résultats obtenus avec l'IFN-b dans les formes rémittentes nous encouragent à cibler nos essais thérapeutiques sur la progression de l'invalidité, et plusieurs voies peuvent être explorées.

Les immunomodulateurs, en général des médiateurs chimiques impliqués normalement dans les mécanismes immunitaires et auxquels appartient l'IFN-b sont étudiés depuis quelques années seulement. Sur le plan expérimental ils semblent prometteurs et quelques essais cliniques chez un très petit nombre de malades sont en

cours. Pour la plupart d'entr'eux, il ne faut pas espérer voir se réaliser des études à grande échelle avant les premières années de l'an 2000. Ce délai ne tient pas essentiellement à des problèmes financiers. Leur toxicité à court et surtout à long terme est peu connue et il faudra un minimum de temps pour la préciser avant d'autoriser le passage du laboratoire à la clinique. De plus, ces substances sont des protéines susceptibles de provoquer une réponse immunitaire indésirable à leur égard, contrairement aux immunosuppresseurs qui sont des substances organiques.

Les immunosuppresseurs récents sont, pour la plupart, disponibles dans l'immédiat et ont souvent été utilisés dans d'autres maladies immunitaires. On connaît donc leur effets secondaires. Certains semblent particulièrement actifs, capables même de bloquer l'évolution de la SEP. Leur toxicité limite parfois leur utilisation à quelques années, mais il n'est pas déraisonnable de penser que leur tolérance pourrait être améliorée par l'emploi simultané ou séquentiel de molécules différentes. Cette technique est fréquemment utilisée dans le traitement du cancer. Si les chercheurs en avaient la volonté, et si la société leur en donnait les moyens, une dizaine d'études cliniques pourraient être organisées dès aujourd'hui, avec de bonnes raisons de croire qu'elles permettraient de trouver avant la fin du siècle un traitement agissant sur la progression du handicap.

Le XXI<sup>e</sup> siècle s'ouvrira certainement sur des perspectives thérapeutiques très intéressantes, mais nous ne pouvons pas répondre aujourd'hui à la question essentielle que posent les malades, à savoir : quand pourront-ils disposer d'un traitement efficace ? Pour un tiers d'entre eux (les formes ambulatoires) et pour les personnes chez qui le diagnostic de SEP sera posé dans les années à venir, l'IFN-b est à ce jour le seul traitement reconnu et il sera suivi d'autres, plus efficaces et moins contraignants dans les années qui viennent. Pour les patients en phase progressive, dont l'invalidité augmente insidieusement, nous disposons de substances susceptibles d'être efficaces, mais la rapidité avec laquelle nous trouverons les meilleurs d'entre elles, dépend des crédits disponibles pour organiser des essais cliniques avec la rigueur scientifique indispensable.

Aux Etats-Unis, les "National Institutes of Health (NIH)" disposent de fonds importants et financent parfois des études cliniques conjointement avec l'industrie pharmaceutique. Les NIH sont des organisations où travaillent des scientifiques de haut niveau, des statisticiens, des économistes, etc... Pour un laboratoire pharmaceutique, une subvention partielle d'une étude clinique par les NIH est une garantie quant à ses bases scientifiques et à la valeur de l'interprétation des résultats, sans préjuger évidemment du fait qu'ils peuvent être positifs ou négatifs.

Sur notre continent, le nouveau programme de l'Union Européenne "Biomedical and Health Research" (Biomed 2) a décidé de consacrer 5 % de son budget (336 millions d'ECU) à des "activités de démonstration". On entend par là de nouvelles technologies et/ou de nouvelles méthodes d'évaluation, permettant d'obtenir un maximum d'informations valables concernant les effets d'un nouveau traitement, en allégeant la complexité et la durée des études. D'autre part, la "Recherche Pharmaceutique" est devenue un poste à part entière et concerne notamment l'évaluation de nouveaux médicaments par des études cliniques. On peut espérer que les chercheurs et les laboratoires pharmaceutiques mettront à profit ces nouvelles activités de l'Union Européenne pour trouver plus rapidement le meilleur traitement de la SEP.

Si les moyens nécessaires sont mis en oeuvre avec diligence et persévérance, on peut espérer que la médecine pourra, dès l'aube du XXI<sup>e</sup> siècle, maîtriser, ne fut-ce que partiellement, les deux problèmes cliniques qui donnent à la SEP son caractère si pénible : la fréquence imprévisible des poussées et la progression inéluctable du handicap.

## ABBREVIATIONS

<b>A</b>	Adénine
<b>ACTH</b>	Adrenocorticotrophic hormone (corticotestimuline en français)
<b>ADN</b>	Acide desoxyribonucléique
<b>APC</b>	Antigen presenting cell
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ARN-m</b>	Acide ribonucléique messenger
<b>C</b>	Cytosine
<b>CDR-3</b>	Third complementarity determining region
<b>CMH</b>	Complexe majeur d'histocompatibilité (HLA en anglais)
<b>COP-I</b>	Copolymer-I
<b>EAE</b>	Encéphalite allergique expérimentale
<b>EDSS</b>	Expanded disability status scale
<b>Fc</b>	Fragment constant
<b>Fv</b>	Fragment variable
<b>G</b>	Guanine
<b>HLA</b>	Human leucocyte antigen

<b>IFN</b>	Interféron
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	Interféron-alpha
<b>IFN-<math>\beta</math></b>	Interféron-bêta
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interféron-gamma
<b>IFN-<math>\omega</math></b>	Interféron-omega
<b>IFN-<math>\tau</math></b>	Interféron-tau
<b>IgG</b>	Immunoglobuline G
<b>IL-10</b>	Interleukine 10
<b>IRM</b>	Imagerie par résonance magnétique
<b>LCR</b>	Liquide céphalo-rachidien
<b>PBM</b>	Protéine basique myélinique
<b>PCR</b>	Polymerase chain reaction
<b>RFLP</b>	Restriction fragment length polymorphisms
<b>RX</b>	Rayons "X"
<b>SEP</b>	Sclérose en plaques
<b>SNC</b>	Système nerveux central
<b>SNP</b>	Système nerveux périphérique

<b>T</b>	Thymine
<b>T1</b>	Temps de relaxation longitudinale
<b>T2</b>	Temps de relaxation transverse
<b>TAC</b>	Tomographie axiale computerisée
<b>TCR</b>	T cell receptor (récepteur membranaire des lymphocytes T)
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Tissue growth factor beta
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tumor necrosis factor alpha

## LEXIQUE

<b>Acide</b>	Substance chimique qui, dissoute dans l'eau, libère des ions hydrogènes de charge électrique positive
<b>Allergie</b>	Réaction physiologique importante au contact d'un facteur qui n'en produit habituellement aucune chez la majorité des gens.
<b>Acide desoxyribonucléique</b>	Protéine complexe, la plus volumineuse du corps humain, élément constitutif des chromosomes et support naturel de l'hérédité.
<b>ACTH</b>	Sigle d' "adreno-corticotrophic hormone", terme anglais désignant la "corticotestimuline", hormone sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse et ayant pour cible le cortex (la périphérie) de la glande surrénale.
<b>Allèles</b>	Gènes situés en regard l'un de l'autre sur les deux chromosomes d'une même paire. Par extension, concerne également des variations de l'ADN en un même locus.
<b>Aminoacides ou acides aminés</b>	Acides organiques caractérisés par la présence d'une fonction acide et d'une fonction basique. Ces molécules s'unissent entre elles pour former des chaînes (polypeptides) grâce à la neutralisation et l'union de la fonction acide de l'une avec la fonction basique de l'autre.
<b>Anticorps</b>	Protéines (globulines) fabriquées par certains globules blancs (lymphocytes) en réaction à l'intrusion dans un organisme d'une substance étrangère (antigène).
<b>Antigène</b>	Substance étrangère à un organisme qui, lorsqu'elle y est introduite, provoque une réaction immunitaire spécifiquement dirigée contre elle.
<b>Apoptose</b>	Mort cellulaire naturelle, programmée génétiquement, permettant de garder l'équilibre lors du renouvellement cellulaire constant de l'organisme. Ce mécanisme intervient également pour éliminer des cellules vieillissantes, abîmées ou anormales et potentiellement dangereuses pour le bon fonctionnement de l'organisme. Il s'oppose à la "nécrose" qui est une mort cellulaire accidentelle due à des substances toxiques, des germes, etc...
<b>Auto-immunité</b>	Présence dans l'organisme d'un auto-anticorps réagissant spécifiquement avec une substance provenant de l'organisme où il a été fabriqué. L'auto-immunité est une exception à la règle de la tolérance d'un organisme pour ses propres tissus. Elle est responsable des maladies auto-immunitaires dans lesquelles l'individu s'attaque à lui-même.

**Arthrite ankylosante**

Synonyme de polyarthrite chronique évolutive.

**Axone**

Prolongement de la cellule nerveuse (neurone) qui transmet l'influx nerveux.

**Astrocytes**

Cellules du SNC en forme d'étoile jouant un rôle de soutien du tissu cérébral et assurant le transport de certains médiateurs chimiques. On a découvert récemment qu'ils jouent également un rôle dans les phénomènes immunitaires.

**Base**

Substance chimique capable en solution de fixer l'ion hydrogène libéré par un acide et par conséquent de le neutraliser.

**Caractère**

Ensemble de traits distinctifs d'une personne ou d'un groupe transmis par hérédité ou résultant de modifications apportées par l'environnement.

**Chromosome**

Structure en forme de bâtonnet située dans le noyau de toute cellule vivante et servant de support aux gènes qui transmettent les caractères héréditaires d'un individu.

**Clonage**

Recombinaison in vitro d'ADN dans un organisme capable de se repliquer.

**Clone**

Ensemble de toutes les cellules issues d'une seule cellule mère. Elles sont donc strictement identiques à tous les points de vue.

**Coder**

Terme utilisé en génétique pour désigner la transmission à partir d'un gène des informations nécessaires pour la synthèse d'une protéine.

**Cognitif**

Se dit de l'ensemble des fonctions intellectuelles (mémoire, attention, intelligence, etc...).

**Complexe majeur d'histocompatibilité**

Molécules situées à la surface des cellules constituant un tissu permettant de reconnaître les caractéristiques génétiques et immunitaires d'un individu. Ces molécules doivent être identiques pour permettre la greffe d'un organe d'une personne à une autre.

**Complexe trimoléculaire**

Ensemble de trois structures, clefs de voûte de la reconnaissance d'un antigène : 1, complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) sur la membrane de la cellule présentatrice de l'antigène ; 2, l'antigène lui-même ; 3, le récepteur membranaire du lymphocyte T (TCR).

**Corticostéroïde**

Se dit des hormones sécrétées par la partie périphérique (cortex) de la glande

surrénale et des produits de synthèse ayant une action analogue.

**Cytokine** Médiateur chimique sécrété par une cellule appartenant au système immunitaire.

**Délétion** Perte d'un segment de l'ADN avec rétablissement de la continuité de la molécule.

**Déséquilibre de liaison**

Se dit lorsque deux allèles correspondant à deux loci distincts sur un même chromosome sont plus fréquemment associés dans une population étudiée que ne le voudrait le hasard.

**Déterminant antigénique**

Synonyme de épitope, fragment d'un antigène reconnu par le système immunitaire.

**Distance génétique**

Intervalle entre deux loci sur une carte génétique, calculé d'après la fréquence des combinaisons.

**Dizygote** Synonyme de hétérozygote.

**Dominant** Allèle qui exprime son phénotype lorsqu'il est présent à l'état hétérozygote aussi bien qu'homozygote.

**Dysarthrie** Trouble de la parole résultant d'un manque de coordination des muscles responsables de l'articulation des mots.

**Encéphalite** Atteinte inflammatoire ou infectieuse de l'encéphale, c'est-à-dire du cerveau. Elle est le plus souvent d'origine virale.

**Encéphalite allergique expérimentale**

Réaction immunitaire au niveau du système nerveux central provoquée chez l'animal par l'injection sous-cutanée d'un mélange de protéines constitutives du tissu cérébral, de bacilles tuberculeux tués et d'une substance huileuse retardant la résorption (adjuvants) .

**Enzyme de restriction**

Enzyme clivant les deux brins de l'ADN au niveau d'une séquence spécifique.

**Enzymes**

Protéines augmentant considérablement la vitesse d'une réaction chimique sans paraître y prendre part. Elles résultent de l'association de deux molécules : l'apoenzyme qui ne permet la réaction qu'avec une seule substance spécifique, et le coenzyme qui ne permet qu'un seul type de réaction sur cette substance.

<b>Epitope</b>	Fragment d'un antigène reconnu par diverses structures (anticorps, récepteur cellulaire d'un lymphocyte T, etc...) chargées d'identifier les molécules étrangères à l'organisme. Un antigène n'est jamais reconnu dans sa totalité mais au niveau d'un ou plusieurs de ses épitopes.
<b>Fonctionnel</b>	Se dit des troubles traduisant un fonctionnement anormal d'un organe : diarrhée, toux, etc... Ce terme est plus fréquemment employé pour désigner les troubles qui existent alors qu'aucune anomalie des organes concernés n'est décelable.
<b>Gammaglobuline</b>	Protéine du sang appartenant au groupe des globulines. Tous les anticorps appartiennent à la classe des gammaglobulines et sont sécrétés par les lymphocytes B.
<b>Gène</b>	Particule élémentaire d'acide désoxyribonucléique dans laquelle est inscrite un caractère héréditaire. Elle comporte l'ensemble des séquences d'ADN impliquées dans la production de la chaîne polypeptidique correspondant à ce caractère.
<b>Génotype</b>	Ensemble des caractères héréditaires d'un individu.
<b>Germe</b>	Synonyme de microbe.
<b>Globuline</b>	Un des deux types de protéines contenues dans le sang avec l'albumine. Ce sont des molécules de grande taille, qui se séparent par électrophorèse en différentes fractions : alpha, beta et gamma.
<b>Glucides</b>	Terme général désignant les sucres et comportant les "oses" (sucres simples) et les "osides" (sucres complexes).
<b>Hétérozygote</b>	Individu qui, pour un caractère héréditaire donné, porte deux gènes différents, situés en regard l'un de l'autre (allèles) sur deux chromosomes d'une même paire, l'un provenant du père, l'autre de la mère.
<b>Homozygote</b>	Individu qui, pour un caractère héréditaire donné, porte deux gènes identiques, situés en regard l'un de l'autre (allèles) sur deux chromosomes d'une même paire, l'un provenant du père, l'autre de la mère.
<b>Immunité</b>	Etat de résistance d'un organisme vis-à-vis d'un agent extérieur toxique ou infectieux. L'immunité naturelle est héréditaire, l'immunité acquise se développe après un premier contact avec un agent extérieur.
<b>Immunoglobulines</b>	Globulines, c'est-à-dire un des deux types de protéines en circulation dans le sang

douées de propriétés immunitaires. Elles sont le support matériel des anticorps.

**Immunosuppresseur**

Substance chimique diminuant fortement ou supprimant les réactions immunitaires.

**Incidence**

Nombre de nouveaux cas d'une maladie observés au cours d'une année civile dans un région donnée.

**Liaison génétique**

Séparation et isolation simultanées de deux ou plusieurs gènes en raison de leur proximité sur un chromosome.

**Liquide céphalo-rachidien**

Liquide baignant le système nerveux central, situé autour de la moelle épinière et du cerveau, ainsi que dans des cavités (ventricules) dans la profondeur de ce dernier. Il joue un rôle important dans l'évacuation des substances chimiques impliquées dans le fonctionnement du cerveau. Prélevé par ponction lombaire, son analyse donne un reflet de ce qui se passe dans le système nerveux central.

**Locus (loci au pluriel)**

Position des séquences d'ADN sur un chromosome, qu'il s'agisse de gènes ou de fragments d'ADN, sans fonction connue (anonymes).

**Lod score**

Logarithme décimal du rapport entre la vraisemblance de la liaison génétique entre deux loci et la vraisemblance de l'absence de liaison, calculé pour une distance génétique donnée.

**Lymphocyte**

Globule blanc qui se différencie des autres en ce qu'il n'est pas formé dans la moelle osseuse mais dans des organes spéciaux dits "lymphoïdes" (ganglions, rate, etc...). Ils sont divisés en deux grandes classes : T et B.

**Lymphocytes à mémoire**

Lymphocytes chargés de conserver pendant de nombreuses années la mémoire de la structure moléculaire d'un ou de plusieurs épitopes d'un antigène lors de sa première intrusion dans l'organisme afin de déclencher une réaction immunitaire immédiate s'il pénètre une seconde fois, même beaucoup plus tard.

**Lymphocytes suppresseurs**

Lymphocytes du groupe T intervenant pour freiner ou arrêter une réaction immunitaire. T suppressor en anglais, ils sont reconnus par l'anticorps monoclonal CD8.

**Lymphocytes T**

Les lymphocytes T jouent un rôle capital dans les mécanismes immunitaires

cellulaires et conservent la mémoire du contact avec un antigène. Ils ont une durée de vie très longue pouvant atteindre dix ans. Ils sont reconnus par l'anticorps monoclonal CD3.

**Lymphocytes inducteurs**

Lymphocytes du groupe T intervenant pour déclencher une réaction immunitaire. T helper en anglais, ils sont identifiés par l'anticorps monoclonal CD4.

**Lymphocytes B**

Les lymphocytes B interviennent dans les mécanismes immunitaires impliquant des médiateurs chimiques (immunité humorale). Ils peuvent présenter l'antigène aux lymphocytes T et sont responsables de la fabrication d'anticorps.

**Lymphokine**

Méiateur chimique sécrété par un lymphocyte.

**Macrophage**

Cellule dont le rôle est d'absorber et de détruire diverses particules (déchets cellulaires, corps étrangers et notamment germes infectieux, etc...). La plupart d'entre eux sont d'origine sanguine (monocytes).

**Marqueur génétique**

Caractère génotypique ou phénotypique permettant de repérer un locus.

**Méiateur**

"Méiateur chimique" se dit d'une substance sécrétée par des cellules du système immunitaire, nerveux ou hormonal, influençant la fonction d'autres cellules. Ils transmettent des ordres par voie chimique.

**Monoclonal**

Se dit d'un médiateur chimique sécrété à partir de cellules provenant toutes d'une seule et même cellule mère.

**Multiplex**

Se dit d'une famille dans laquelle on observe plusieurs personnes atteintes de la même maladie.

**Mutation**

Modification de la séquence de l'ADN du génome quel qu'en soit le type. Une mutation ne concernant qu'une seule base est dit "ponctuelle".

**Myasthénie**

Trouble de la contraction musculaire dû à une interruption de la transmission de l'influx nerveux entre le nerf et la muscle. Elle résulte de la présence d'anticorps dirigés contre la substance chimique responsable de la transmission (acetylcholine).

**Myéline**

Gaine entourant les axones et constituée en grande partie de graisses. Elle contient également des protéines dont la plus importante est la protéine basique myélinique. Son rôle est d'économiser l'énergie nécessaire à la conduction de l'influx nerveux et

de rendre cette conduction plus rapide.

<b>Neurone</b>	Cellule nerveuse qui participe à l'élaboration et à la transmission de l'influx nerveux.
<b>Nucléotide</b>	Corps chimique résultant de la combinaison d'un acide phosphorique, d'un glucide et d'une base (purique ou pyrimidique).
<b>Nystagmus</b>	Secousses rythmiques, involontaires et conjuguées des yeux. Traduit une lésion du cervelet ou de l'oreille interne.
<b>Oligodendrocyte</b>	Cellule du tissu cérébral responsable de la fabrication et de l'entretien des gaines de myéline.
<b>Organique</b>	Se dit d'un trouble en rapport avec une altération décelable de la structure d'un organe par opposition à un trouble fonctionnel.
<b>Paraclinique</b>	Se dit des analyses de laboratoire et des examens techniques réalisés pour confirmer un diagnostic établi sur l'observation de troubles cliniques.
<b>Pénétrance</b>	Pourcentage des individus porteurs d'un gène dominant et exprimant le phénotype correspondant.
<b>Phénotype</b>	Terme désignant l'ensemble des caractères de l'individu que l'on peut observer. Lorsqu'ils résultent du patrimoine héréditaire essentiellement, on parle de "génotype".
<b>Plasmocyte</b>	Lymphocyte B sécrétant des anticorps.
<b>Polyarthrite chronique évolutive</b>	Affection rhumatismale d'évolution chronique déclenchée par des anticorps dirigés contre la paroi (synovie) des articulations. Appelée également polyarthrite ankylosante, c'est une affection auto-immunitaire. Les immunosuppresseurs efficaces dans la PCE sont en théorie des candidats intéressants pour le traitement de la SEP.
<b>Polymerase chain reaction (PCR)</b>	Amplification enzymatique élective d'une séquence d'ADN par duplication exponentielle au cours de cycles successifs.
<b>Polymorphisme de restriction</b>	Variation individuelle de la séquence du génome révélée par digestion avec un enzyme de restriction.
<b>Prévalence</b>	Nombre de personnes atteintes d'une même maladie dans une même région, à un

moment donné.

**Protéine** Substance résultant de l'assemblage d'acides aminés. Elle est composée de plusieurs chaînes. La séquence des acides aminés définit la structure primaire sensible à l'action des enzymes. Ces chaînes primaires sont enroulées en hélice et cette structure, dite secondaire, est maintenue par des chaînes hydrogènes. Ces hélices sont elles-mêmes associées ou repliées. Maintenues par des ponts disulphides elles constituent la structure tertiaire. Ces deux dernières structures sont très sensibles à l'action d'agents physiques (température, acidité, etc...).

**Récessif** Allèle qui exprime son phénotype uniquement à l'état homozygote.

**Satellites** Courtes séquences d'acides aminés facilement identifiables avec la technique d'analyse génétique grâce à leur petite taille. Lorsqu'ils sont situés à proximité d'un gène (d'où leur nom satellites), ils permettent de l'identifier de façon indirecte, nettement plus facile que son identification directe.

#### **Sclérose latérale amyotrophique**

Affection dégénérative du système nerveux central, caractérisée par une disparition progressive des cellules motrices de la moelle épinière et du tronc cérébral. Elle est fréquemment appelée "maladie de Charcot" dans les pays de langue française.

**Ségrégation** Séparation et isolation des chromosomes homologues et donc des gènes alléliques qu'ils portent.

**Sporadique** Maladie ne frappant que quelques individus isolés au sein d'une population.

#### **Substance blanche**

Tissu cérébral constitué par l'ensemble des axones myélinisés.

#### **Substance grise**

Tissu cérébral constitué par l'ensemble des cellules nerveuses (neurones).

**Sucre** Substance organique appartenant au groupe des glucides. Les sucres simples (molécules à 5 ou 6 carbones) sont fournisseurs d'énergie comme le glucose ; d'autres interviennent dans la constitution des molécules importantes comme les acides nucléiques responsables de la transmission génétique (ribose, désoxyribose, etc...).

**Systemique** Terme médical désignant ce qui est relatif à la circulation sanguine générale.

**Traduction** Synthèse d'une chaîne polypeptidique à partir d'un ARN-messager.

**Transcription** Synthèse d'ARN à partir d'un fragment d'ADN.

<b>Transfection</b>	Acquisition d'un nouveau marqueur génétique par incorporation d'ADN dans une cellule.
<b>Translocation</b>	Transfert d'un fragment de chromosome sur un autre.
<b>Tronc cérébral</b>	Partie du SNC faisant la jonction entre le cerveau et la moelle épinière cervicale. Il contient les centres correspondant aux diverses fonctions de la tête et du cou ainsi que les centres régulateurs des principales fonctions vitales (rythme cardiaque, respiration, tension artérielle, conscience, etc...).