

RICHARD GONSETTE

LA SCLEROSE EN PLAQUES

Maladie, espoirs et réalités

FONDATION CHARCOT

Editeur

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	7
UN PEU D'HISTOIRE	9
COMMENT CONNAÎTRE UNE MALADIE : L'EPIDEMIOLOGIE	15
Epidémiologie générale	15
Etudes familiales	20
Les jumeaux	21
Le risque familial	22
Les formes conjugales	23
Incidence selon le sexe	23
LA TRANSMISSION DE L'HEREDITE	25
Comment se fait-elle ?	25
Les maladies génétiques	30
Mutations	31
La localisation des gènes	31
Un espoir : la greffe de gènes	36
L'IMMUNITE	39
De quoi s'agit-il ?	39
Les maladies auto-immunes	42
LES BASES GENETIQUES DE LA SEP	46
Y a-t-il un gène de la SEP ?	46
Programmation génétique des anomalies immunitaires	47
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
LES BASES IMMUNITAIRES DE LA SEP	52
Sclérose en plaques : maladie auto-immunitaire ?	52
Que se passe-t-il dans la sclérose en plaques ?	53
FACTEURS EXTERIEURS POUVANT DECLENCHER LA SEP	55
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
LES SYMPTOMES DE LA SEP	62
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
Troubles associés	69
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
MALADIES ASSOCIEES	78
Maladies auto-immunes	78
Cancer	78
Epilepsie	78
Maladies courantes	79
Troubles endocriniens	79
L'EVOLUTION DE LA SEP	81
Formes cliniques	81
Histoire naturelle de la SEP	83
Facteurs pouvant influencer l'évolution de la SEP	85
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
LE DIAGNOSTIC	94
Diagnostic clinique	94
Diagnostic paraclinique	94
Le liquide céphalo-rachidien	94
Les potentiels évoqués	95
La tomographie axiale computerisée (TAC)	96
L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	97
LE TRAITEMENT	104
Les premières tentatives	104
Médecine parallèle et médecine officielle	105
Comment trouver le traitement de la SEP ?	109
Les recherches "in vitro"	109
Les études "in vivo"	110
Essais cliniques	111
Les bases de nos progrès thérapeutiques récents	117
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
Le traitement de la SEP	123
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
LA SCLEROSE EN PLAQUES AU SEUIL DU XXI° SIECLE	143
ABBREVIATIONS	153
LEXIQUE	156

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^{ième} siècle, et qu'elle a été disséminée ensuite par les Vikings en Europe et même au-delà, sa description dès le XV^{ième} 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^{ième} 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.