



FONDATION CHARCOT

VAINCRE LA SCLÉROSE EN PLAQUES
PAR LA RECHERCHE

Numéro 38
Novembre 2015

BULLETIN

Fondation Charcot
Fondation d'utilité publique

Sous le Haut Patronage
de Sa Majesté la Reine

Avenue Huart Hamoir, 48
1030 Bruxelles

Tél.: 02/426.49.30
Fax: 02/426.00.70
info@fondation-charcot.org
www.fondation-charcot.org

NN 468 831 484
BE34 6760 9000 9090

© Caïra édition
Editeur responsable: I.Bloem
Av. Huart Hamoir, 48
1030 Bruxelles

La sclérose en plaques, l'enfant, l'adolescent, la femme...

Le thème de ce nouveau bulletin de la fondation Charcot concerne deux problématiques distinctes mais liées, celle de la prépondérance féminine nette de la maladie et celle de la survenue de la maladie chez des jeunes de moins de 18 ans.

La prévalence de la maladie (nombre de personnes atteintes pour 100.000 habitants) et l'incidence de la maladie (nombre de nouveaux cas diagnostiqués par an pour 100.000 habitants) sont en augmentation dans toutes les études réalisées en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord. Cette augmentation de la prévalence touche cependant essentiellement les femmes, et non les hommes, ce qui entraîne une augmentation du rapport femme/homme dans la SEP.

Prépondérance des femmes

Jusque dans les années 50, on considérait qu'il y avait un nombre égal d'hommes et de femmes touchés par la maladie. Une étude de 1977 montrait un rapport de 1,4 femme pour 1 homme. Mais en 2006, une étude canadienne montrait un rapport de 3,2 femmes atteintes pour 1 homme dans la tranche d'âge née entre 1976 et 1980. Les causes de cette augmentation spécifiquement chez la femme ne sont pas connues. Elles relèvent de facteurs de l'environnement et non pas de facteurs génétiques de susceptibilité. Les contraceptifs oraux ne paraissent cependant pas être en cause, comme le discute B. Willekens dans ce Bulletin.

Dans d'autres maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux et la polyarthrite rhumatoïde, on observe aussi une prépondérance féminine. Ces maladies ont d'ailleurs des gènes de susceptibilité en commun avec la sclérose en plaques, tout comme la maladie de Crohn, le psoriasis, le diabète juvénile... Cependant, leurs mécanismes en sont différents, du moins en partie. Par exemple, lors de grossesses, on peut observer une aggravation du lupus érythémateux, contrairement à ce qui est observé dans la SEP comme discuté ici même par M.B. D'hooghe.

Formes juvéniles

Dans toutes ces maladies auto-immunes, il existe des formes juvéniles survenant avant 18 ans. Comme il est très difficile de déterminer le véritable début d'une SEP chez l'adulte, parce que des lésions silencieuses peuvent être présentes depuis plusieurs années au moment de la première poussée clinique, l'étude des formes juvéniles a suscité un intérêt considérable: dans ces formes, on peut espérer être en effet au plus proche du début réel de la maladie. Cependant, jusqu'à ce jour, l'étude des formes juvéniles n'a pas apporté des éléments indubitables sur les événements environnementaux ou immunologiques qui déclenchent la maladie.

Ce n'est que récemment que l'importance des formes juvéniles de SEP a été reconnue. Dans ces formes comme dans toutes les autres, le combat pour lutter contre la maladie et protéger le cerveau est toujours d'actualité et est d'autant plus urgent et impérieux quand il s'agit de jeunes cerveaux toujours en construction.

Prof. Christian Sindic
Président



HORMONES

Contraception et sclérose en plaques

Avoir une sclérose en plaques et planifier une grossesse: est-ce possible? C'est un sujet qu'il devient nécessaire d'aborder tôt ou tard avec la quasi-totalité des patients.

La sclérose en plaques affecte davantage les femmes que les hommes. Cette différence entre les sexes suggère un effet hormonal sur l'évolution de la maladie. Etant donné que la SEP se manifeste surtout chez les jeunes adultes, la planification familiale est un sujet qu'il devient nécessaire d'aborder tôt ou tard avec la quasi-totalité des patients. Avec les nouveaux traitements immunomodulateurs, la contraception orale (CO) devient un problème encore plus important pour les patientes. Certains traitements tels que le fingolimod (Gilenya) et le tétriflunomide (Aubagio) ne peuvent être prescrits que si la patiente prend des mesures contraceptives adéquates – la contraception orale étant l'une d'entre elles – dans la mesure où ces traitements peuvent nuire au développement fœtal. En cas de diarrhée sévère causée par le diméthyl fumarate (Tecfidera) ou le tétriflunomide (Aubagio) (à noter que ces effets secondaires sont peu fréquents), la contraception orale peut devenir provisoirement moins efficace en raison d'une moindre résorption par l'intestin.



L'effet des œstrogènes

Quel est l'effet des contraceptifs oraux sur l'évolution de la maladie? Ou sur le risque de développer une SEP? Une étude récemment publiée montre que l'utilisation d'une CO fortement dosée avec l'interféron beta 1a réduit l'inflammation cérébrale en termes du nombre de lésions mises en évidence par IRM, qui est moindre que dans le cas d'une utilisation de l'interféron beta 1a seul. Cette étude confirme l'effet anti-inflammatoire des œstrogènes fortement dosés dans les modèles expérimentaux. Par contre, il existe des risques vasculaires connus pour la CO fortement dosée (par exemple la thrombose veineuse profonde). Cependant, les effets cliniques sur l'évolution de la maladie n'ont pas été étudiés en double aveugle, si bien qu'il n'est pas possible de tirer de conclusions fermes sur ce point. Les mécanismes sous-jacents d'un éventuel effet synergique des deux traitements demeurent spéculatifs. Des études complémentaires doivent donc être réalisées afin de déterminer si cet effet est cliniquement significatif et dure plus de 2 ans, tout en examinant en détail les éventuels effets immunologiques.

Certaines études ont montré que l'utilisation d'une CO chez les patientes atteintes de SEP récurrente-rémittente paraît liée à une évolution plus bénigne de la maladie. Par contre, l'effet opposé a été constaté chez des patientes atteintes de SEP progressive. Cette contradiction apparente met en évidence la différence entre les mécanismes qui jouent un rôle dans les différents sous-types de SEP.

Quatre grandes études épidémiologiques ont été réalisées sur les risques de la CO et le développement de la SEP. Trois d'entre elles étaient britanniques, la quatrième américaine: cette information est importante, dans la mesure où les facteurs environnementaux peuvent varier d'un pays à l'autre et peuvent également jouer un rôle. Ces études ne suggèrent pas d'effet important de la CO sur le risque de développer une SEP. Peut-être retarde-t-elle l'apparition de la maladie, mais il est difficile de comparer les données en raison de différences dans la conception de ces études.

Les «pseudo-poussées»

Les soi-disant «pseudo-poussées» constituent un autre point important de la SEP chez les femmes. Il s'agit de symptômes de SEP résultant des lésions existantes du système nerveux et

“ Avec les nouveaux traitements immunomodulateurs, la contraception orale (CO) devient un problème encore plus important pour les patientes.

qui peuvent devenir plus prononcés en raison de la chaleur, de la fatigue, du stress... Les pseudo-poussées peuvent avoir lieu juste avant les règles ou pendant la semaine sans pilule des patientes sous contraception orale. Les changements de température ou les niveaux d'inflammation influencés par les modifications hormonales figurent parmi les mécanismes possibles. Des études ont mis en évidence un lien entre les hormones sexuelles et l'inflammation du cerveau mesurée par IRM au cours du cycle menstruel.

Et la fertilité des patientes atteintes de SEP?

Les techniques de procréation assistée (TPA), par exemple la fertilisation in vitro (FIV), sont un sujet qui a pris une grande importance au cours des dernières années. La fertilité ne paraît pas davantage atteinte chez les patientes SEP que dans la population féminine normale. Par contre, plusieurs facteurs pourraient contribuer au déclin de la fertilité chez les patientes atteintes de SEP: changements hormonaux, maladie thyroïdienne auto-immune concomitante, baisse de la libido ou traitement antérieur au cyclophosphamide (rarement utilisé de nos jours). En revanche, dans les pays occidentaux, 10 à 20% des couples connaissent des problèmes de fertilité, si bien qu'il pourrait ne s'agir que d'une coïncidence.

Plusieurs séries de cas et d'études prospectives et rétrospectives mettent en évidence une augmentation du risque de poussée suite à l'échec d'une procréation assistée. Bien que les mécanismes ne soient pas encore tout à fait compris, ils sont probablement liés à des changements de taux d'hormones, à l'interruption des traitements immunomodulateurs ou encore au stress qui accompagne l'infertilité. Le risque de poussée semble varier suivant le type de traitement utilisé: les agonistes de la Gn-RH paraissent nuire davantage aux patientes que les antagonistes de la Gn-RH. L'augmentation du risque de poussée pourrait être liée aux effets immunologiques des agonistes de la Gn-RH et des œstrogènes: augmentation des cytokines pro-inflammatoires et des anticorps anti-MOG (anti-myéline), augmentation de la migration des cellules immunitaires à travers la barrière hémato-encéphalique. Cependant, le choix définitif du type de traitement revient au spécialiste de la procréation assistée, et il existe d'autres facteurs à prendre en compte pour le choix du traitement qui n'entrent pas dans le cadre du présent article.

Pour conclure, il existe beaucoup de problématiques tout à fait spécifiques aux femmes atteintes de SEP. Il est important de les reconnaître et d'en parler en détail si des questions sur ces sujets se présentent au cours du suivi des patientes.

Dr. Barbara Willekens
UZA, Edegem

RECHERCHE

La sclérose en plaques avant l'âge de 18 ans

L'étude des formes juvéniles a été considérablement accentuée ces dernières années dans l'espoir de découvrir les facteurs déclenchants de la maladie, au plus près de son début.



Trois à 5% des patients souffrant de sclérose en plaques (SEP) ont débuté leur maladie avant l'âge de 18 ans. Parmi ces jeunes patients, 17% ont présenté leur première poussée avant 10 ans et 83% entre 10 et 18 ans. Les deux plus jeunes patients de l'auteur de ces lignes avaient respectivement 6 et 9 ans au début de leur maladie.

Faire le bon diagnostic

Cette première poussée est très difficile à diagnostiquer comme début de SEP. Nos confrères neuropédiatres ont dû apprendre à envisager cette possibilité dans leur diagnostic différentiel, et à la distinguer d'un épisode unique appelé «encéphalomyélite périveineuse post-infectieuse». Cette dernière maladie est due à une inflammation du cerveau survenant dans les suites d'une infection virale, surtout la rougeole avant l'époque de la vaccination généralisée, parfois la varicelle, ou d'autres virus qui peuvent rester non identifiés. La symptomatologie de l'encéphalomyélite est souvent plus aiguë, brutale, avec parfois des altérations de la conscience, crises d'épilepsie, mais il n'y a pas de critères cliniques formels pour la distinguer d'un début de SEP. Par contre, la présence de bandes oligoclonales IgG dans le liquide céphalo-rachidien est un argument en faveur d'une sclérose en plaques.

Il faudra donc souvent attendre la survenue d'une 2^e poussée pour établir fermement le diagnostic de sclérose en plaques chez l'enfant ou l'adolescent.

“ La fréquence des poussées est généralement plus élevée dans les formes débutant avant 18 ans que dans les formes adultes.

Cette 2^e poussée survient en moyenne 6 ans après la première chez les enfants de moins de 10 ans, un an après la première chez les enfants de plus de 10 ans. La fréquence des poussées est généralement plus élevée dans les formes débutant avant 18 ans que dans les formes adultes. Ces poussées sont plus inflammatoires avec un plus grand nombre de lésions visibles en résonance magnétique cérébrale (IRM). La maladie peut évoluer ensuite vers une forme secondaire progressive, en moyenne 23 ans après le début, plus lentement que dans les formes adultes (qui progressent en moyenne après 12 à 15 ans de maladie). Globalement cependant, les patients ayant débuté leur maladie avant 18 ans seront handicapés à un âge plus jeune que les patients commençant leur maladie entre 25 et 35 ans comme c'est le plus souvent le cas.

Plus de troubles cognitifs chez les enfants

La symptomatologie des formes juvéniles ne diffère pas fortement des formes adultes, à l'exception d'une plus grande fréquence de troubles cognitifs dès le début de la maladie, soit chez 30 % de ces enfants. Ceux-ci interfèrent fortement avec leur scolarité qui peut être aussi interrompue par la répétition des poussées.

Les traitements de première ligne utilisés habituellement chez l'adulte sont aussi efficaces dans les formes juvéniles, tels que les interférons bêta et la Copaxone. Ces produits réduisent significativement la fréquence des poussées, mais sont en échec chez 50% des patients après quelques années. Les traitements de 2^e ligne ont été bien moins étudiés dans les formes juvéniles, mais une série italienne de 20 jeunes patients montre la grande efficacité et la bonne tolérance au Natalizumab (Tysabri).

La recherche doit encore progresser

L'étude des formes juvéniles a été considérablement accentuée ces dernières années dans l'espoir de découvrir les facteurs déclenchants de la maladie, au plus près de son début. On a pu ainsi constater que les jeunes patients avec sclérose en plaques étaient plus souvent séropositifs pour le virus de la mononucléose infectieuse (plus de 85%) en comparaison des enfants indemnes (40 - 60%). Le taux de vitamine D est aussi abaissé chez ces enfants et augmenter la concentration sérique de vitamine D entraîne une diminution de la fréquence des poussées d'un tiers par paliers de 10ng/ml. Par ailleurs, les plus récentes études ne montrent aucune association entre le début d'une sclérose en plaques chez l'enfant et les vaccinations, y compris celle contre l'hépatite B.

Jusqu'à présent, la recherche d'une perturbation du système immunitaire spécifique à un début de sclérose en plaques chez l'enfant ou l'adolescent a été relativement décevante. La présence d'auto-anticorps contre une protéine appelée Myelin-Oligodendrocyte-Glycoprotéine (MOG) n'a pas été confirmée et serait même un marqueur d'absence d'association avec la sclérose en plaques. Ces résultats actuellement décevants ne doivent pas empêcher la poursuite d'une recherche approfondie des mécanismes de la sclérose en plaques infantile ou juvénile.

UN LEGS EN FAVEUR DE LA FONDATION CHARCOT POUR FAIRE AVANCER LA RECHERCHE CONTRE LA SCLÉROSE EN PLAQUES



En prévoyant la Fondation Charcot dans votre testament, vous saurez que votre influence perdurera dans le futur. Les progrès sont considérables, de nouveaux médicaments apparaissent et de nouvelles pistes prometteuses s'ouvrent aux chercheurs. La recherche a besoin de votre générosité.

UN LEGS PEUT FAIRE LA DIFFÉRENCE. PENSEZ-Y!

Que vous ayez des héritiers ou pas, vous pouvez prévoir un legs ou une donation pour soutenir la recherche. Plusieurs formules de legs existent. Pour plus d'information, contactez votre notaire ou contactez Isabelle Bloem, administrateur délégué responsable des dons et legs à la Fondation Charcot, par téléphone (02/732.74.41) ou par email (isabelle.bloem@telenet.be). Nous sommes là pour vous conseiller et trouver ensemble la formule qui vous conviendra le mieux.

www.fondation-charcot.org
«Le guide du testament» est disponible gratuitement sur demande au 02/426.49.30 ou info@fondation-charcot.org



Bien expliquer l'enjeu du traitement

Étant donné l'atteinte cognitive fréquente et l'évolution vers une forme progressive secondaire des formes juvéniles, il est important de les diagnostiquer précocement et de les traiter avec vigueur en sachant qu'il peut y avoir des barrières psychologiques chez l'adolescent à de tels traitements chroniques. Cependant, l'enjeu est très important puisqu'il s'agit de bloquer l'augmentation progressive des lésions cérébrales et en conséquence de bloquer l'atrophie du cerveau.

Prof. **Christian SINDIC**
Président

Les références de toutes les études citées sont disponibles sur demande à la Fondation Charcot.

Avec le soutien de:



INCIDENCE DE LA SEP

Le rôle des facteurs hormonaux

Cela ne fait plus aucun doute, la SEP s'avère plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Pourquoi? Explications!

En général, les premiers symptômes de la sclérose en plaques (SEP) apparaissent à l'âge adulte, entre 20 et 50 ans. Il arrive parfois que les premières manifestations de la maladie soient observées durant l'enfance ou à un âge plus avancé. On remarque toutefois que l'âge auquel débute la SEP détermine également la forme sous laquelle se présente la maladie.

La forme la plus fréquente, la SEP récurrente rémittente, se manifeste le plus souvent à un jeune âge et est caractérisée par l'apparition de symptômes neurologiques qui surviennent (rechute ou poussée) et puis qui disparaissent (rémission). Au fil des ans, une dégradation progressive touche la majorité de ces personnes qui souffrent alors de SEP progressive secondaire. Cette progression se caractérise par une perte croissante de la force musculaire, des troubles de la marche et/ou des problèmes de mémoire et de concentration.

De façon moins fréquente, chez 10 à 15% des malades, la SEP apparaît à un âge plus avancé et se caractérise par une lente dégradation des fonctions, sans date précise de début. C'est la SEP progressive primaire.

Pourquoi les femmes sont-elles plus touchées?

La question de savoir pourquoi la maladie touche plus les femmes que les hommes reste sans réponse. Les femmes présentent généralement leurs premiers symptômes à un âge un peu plus jeune que les hommes. La sensibilité à un déclenchement plus précoce de la maladie semble être liée à la période de reproduction chez la femme (la période des grossesses possibles). La SEP est moins fréquente chez les hommes. Dans la forme récurrente rémittente de la SEP, les femmes sont 2 à 3 fois plus affectées que les hommes. La SEP progressive primaire touche autant les hommes que les femmes.

L'incidence de la SEP semble en hausse chez la femme. Cette augmentation s'étale sur quelques dizaines d'années et ne peut donc pas être attribuée à des facteurs génétiques. Actuellement, les facteurs de l'environnement susceptibles d'être responsables de cette augmentation ne sont pas encore clairement définis. Il y a plusieurs causes possibles: le tabac, le stress au travail, l'exposition réduite au soleil, les grossesses tardives ou moins nombreuses et les changements climatiques.

Une évolution différente de la maladie

En comparaison avec les hommes, les femmes atteintes de SEP mettent en moyenne plus de temps à développer une certaine invalidité, du moins si l'on tient compte du début de la maladie. Ceci est peut-être surtout lié à la forme de SEP dont elles souffrent. Si l'on regarde l'âge auquel un certain degré d'invalidité est atteint, il n'y a pas de différence significative entre l'homme et la femme. Une fois cette invalidité et l'âge moyen atteints, les effets «protecteurs» liés au fait d'être une femme semblent disparaître. Dans ce contexte, il semble logique de penser que des facteurs hormonaux interviennent.

La maladie évolue-t-elle pendant et après une grossesse?

Selon les résultats d'une étude européenne antérieure, au cours de laquelle 227 femmes enceintes atteintes de SEP ont été suivies jusqu'à 2 ans après l'accouchement, le nombre de poussées

**DÉCOUVREZ NOTRE
NOUVEAU SITE WEB**



www.fondation-charcot.org

VOUS Y TROUVEREZ:

- L'actualité de la Fondation Charcot
- Le détail de toutes les recherches subsidiées par le Fonds Charcot
- Le livre «SEP, maladie, espoir et réalité», informations sur la maladie
- Des informations générales sur la Fondation et son fonctionnement
- Comment nous aider
- Des liens utiles



Suivez-nous
sur Facebook



“ Il semble que la grossesse ait un effet protecteur dans la SEP.

semble diminuer pendant la grossesse. Cette baisse est la plus significative durant le troisième trimestre de la grossesse. Le risque augmente ensuite à nouveau pendant les trois premiers mois suivant l'accouchement. La majorité (72%) des femmes ne présentent toutefois aucune exacerbation durant cette période. Les femmes atteintes de SEP active avant leur grossesse semblent davantage susceptibles de connaître une poussée pendant les trois premiers mois qui suivent l'accouchement. Ensuite, il n'y a pas de différence significative lorsque l'on compare avec la situation d'avant la grossesse. Des fluctuations hormonales sont invoquées pour expliquer ces effets, ainsi que des changements au niveau du système immunitaire.

Les effets de la grossesse et de la maternité à long terme

La réponse à la question de savoir si la grossesse a un effet sur l'évolution de la SEP à long terme reste floue. Différentes études, dont certaines ont été menées au centre SEP à Melsbroek, ont révélé que les femmes atteintes de SEP qui avaient eu un enfant



**SOUTENEZ LA RECHERCHE
CONTRE LA SCLÉROSE
EN PLAQUES**

FAITES UN DON



BE34 6760 9000 9090

Déduction fiscale pour tout don à partir de 40€.

Pourquoi ne pas étaler votre aide?

Sans alourdir votre budget, vous pouvez nous aider:

Donnez un ordre permanent

7€ par mois pendant une année

= 1 journée de recherche



après le début de la maladie voyaient les premiers troubles de la marche apparaître quelques années plus tard que les femmes souffrant de SEP et sans enfants. Ces résultats doivent toutefois être considérés avec circonspection, car il est possible que seules les femmes atteintes d'une forme légère de SEP choisissent d'avoir un enfant. Selon une étude néerlandaise, la maternité n'a aucune influence sur le risque de développer une progression secondaire.

Ces dernières années, quelques études ont montré un lien entre la grossesse et un risque réduit de déclenchement d'une SEP. En fonction de l'étude, cet effet semblait se maintenir quelques années ou être permanent.

Les défis pour l'avenir

Sur la base de ces résultats, il semble que la grossesse ait un effet protecteur dans la SEP. D'autres études en la matière peuvent apporter de nouvelles données. Maintenant que le diagnostic est établi plus tôt, le traitement visant à réduire la fréquence des poussées démarre lui aussi plus tôt. En principe, il est indiqué de stopper le traitement avant la grossesse, car nous n'avons pas suffisamment de données concernant les conséquences néfastes éventuelles sur l'enfant à naître.

Le registre BELTRIMS, financé par la Fondation Charcot à l'initiative du Groupe Belge d'Etude de la SEP, a pour but de répertorier les effets potentiels et les effets secondaires des nouveaux traitements de la SEP. Il permettra également de rassembler des informations sur l'évolution de la grossesse chez les femmes atteintes de SEP, qu'elles soient sous traitement ou non.

Prof. **Marie B D'hooghe**

Centre SEP, Melsbroek

Centre des Neurosciences, VUB

