

Paris, le 19 juin 2008

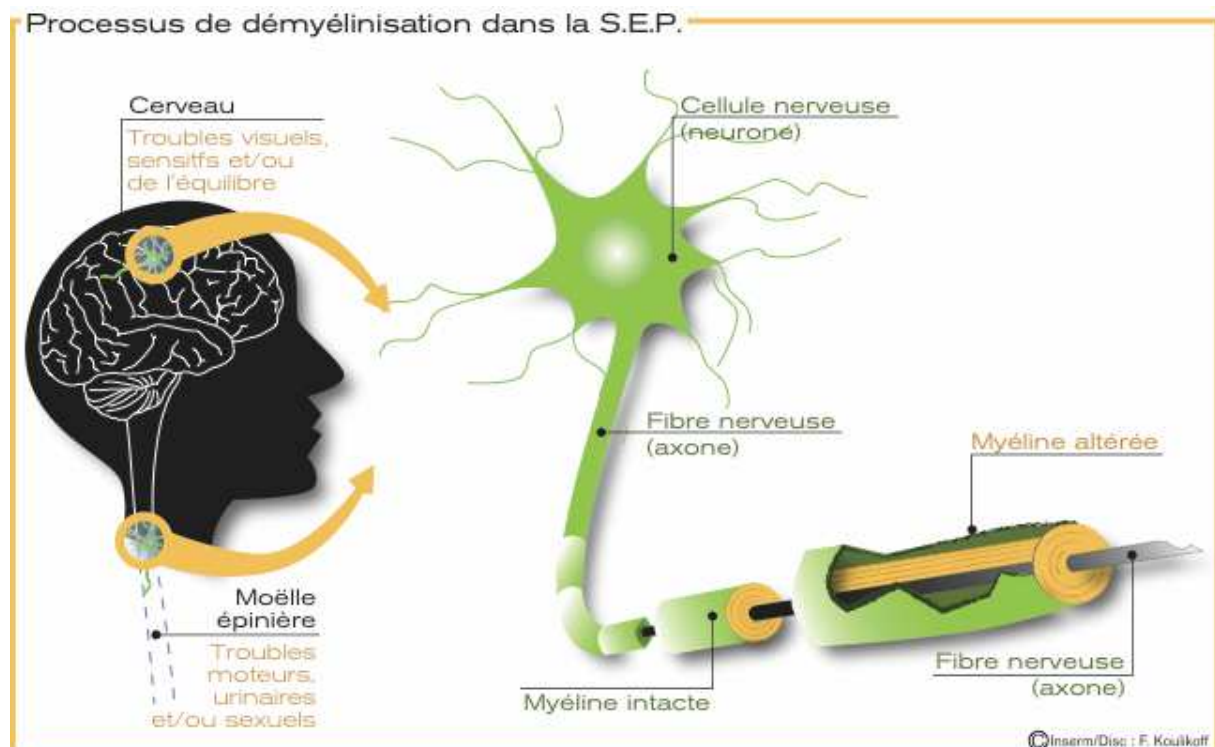
Dossier de presse

Sclérose en plaques : où en est la recherche ?

Un focus sur les causes de la SEP et les perspectives thérapeutiques

I - Qu'est-ce que la sclérose en plaques ?

Aujourd'hui, il est admis que la SEP comporte une réaction auto-immune. Le système de défense du malade, normalement engagé dans la lutte contre les microbes, s'emballe et se met à attaquer les propres éléments de l'individu. Dans la SEP, la gaine de myéline qui protège les fibres du système nerveux central (cerveau et moelle épinière) est progressivement détruite lors d'un processus inflammatoire, de même que l'axone qui conduit l'influx nerveux. On peut comparer symboliquement la perte de myéline à un câble électrique dont la gaine serait détériorée, provoquant alors des perturbations du courant électrique. Ce processus, et la remyélinisation qui se produit parfois spontanément, laisse place à des « plaques » à l'intérieur du cerveau ou de la moelle épinière, visibles uniquement par IRM.



Les signes observés au début de la maladie sont souvent transitoires et variés, selon l'emplacement des lésions dans le cerveau ou de la moelle épinière. Cela rend généralement le diagnostic difficile. On distingue les formes évoluant par poussées (formes rémittentes) des formes évoluant progressivement sans poussée qui débutent généralement plus tardivement (après 40 ans). Dans 85% des cas, la sclérose en plaques débute par une forme à poussées. L'évolution et l'expression de la maladie sont extrêmement imprévisibles et variables. **(Source ARSEP)**

La SEP est une maladie du jeune adulte, avec un âge moyen de déclenchement de 30 ans et une prépondérance féminine (1,7 femme pour 1 homme). Elle touche quelque 2 000 000 de personnes dans le monde, dont environ 80 000 en France et représente la première cause de handicap sévère non traumatique du jeune adulte.

La répartition de la SEP à travers le monde n'est pas uniforme. Sa prévalence est la plus faible dans les pays les plus ensoleillés et inversement.

II - Quel est le rôle de l'environnement dans le déclenchement de la SEP ?

Rôle des lymphocytes dans la SEP

Les lymphocytes, cellules immunitaires, reconnaissent un ou plusieurs virus comme corps étrangers, ne franchissent pas en temps normal la barrière séparant le sang du cerveau et de la moelle épinière, la barrière hémato-encéphalique. Dans la SEP, le lymphocyte présent dans le sang se transforme en lymphocyte activé agressif, prolifère et provoque une réaction inflammatoire dans le système nerveux central.

Un certain nombre de facteurs, génétiques et environnementaux, concourent à développer cette activation du lymphocyte.

Plusieurs hypothèses susceptibles d'expliquer les causes de ce dérèglement immunitaire ont été évoquées au fil du temps :

- **Infections**

Si on a mis en évidence le rôle d'un certain nombre de facteurs infectieux dans le déclenchement de la SEP, aucun facteur de causalité directe n'a pu être démontré. Les infections, notamment ORL, participeraient au déclenchement des poussées avec d'autres co-facteurs, sans pourtant en être la cause.

Actuellement, plusieurs virus sont étudiés sans pour autant que le rôle d'aucun d'entre eux ne puisse être retenu. Le rôle d'une infection par le virus d'Epstein-Barr a été avancé dans plusieurs publications, de même que celui de retrovirus.

- **Ensoleillement et vitamine D**

L'ensoleillement est une des hypothèses qui pourrait expliquer le gradient nord-sud de prévalence de la SEP par le biais du mécanisme de la vitamine D. Les études les plus intéressantes sur le sujet ont été menées en Australie mais ces résultats restent préliminaires.

- **Tabac**

Plusieurs études ont mis en relation une augmentation du risque de déclenchement d'une SEP avec la consommation de tabac et/ou le tabagisme passif. De même, le tabagisme parental semblerait accroître le risque de SEP durant l'enfance.

- **Vaccination contre l'hépatite B**

Il existe actuellement un consensus scientifique établissant que la vaccination contre l'hépatite B n'est pas une cause de la SEP, comme l'ont notamment démontré des études épidémiologiques conduites à l'Inserm par le Pr Confavreux et le Pr Marc Tardieu.

□ Pour l'heure, la connaissance des facteurs environnementaux reste insuffisante pour pouvoir envisager une prévention de la SEP.

III – Que sait-on en 2008 des facteurs génétiques en cause dans la SEP ?

- **Historique des recherches en génétique**

La sclérose en plaques n'est pas une maladie héréditaire ; elle ne se transmet pas à la descendance. Mais dès la découverte de la SEP, des facteurs de susceptibilité génétique, propres à certains individus et qui favoriseraient sa survenue ont été suspectés.

Dans les années 1970, des travaux de recherche pointent le rôle du locus HLA (*Human Leucocyte Antigen*), une région chromosomique située sur le bras court du chromosome 6 et impliquée dans le contrôle de la réponse immunitaire. Les études menées par la suite ont tenté de comprendre la contribution fine de cette zone. Durant 30 ans, les chercheurs ont tenté de mettre en évidence d'autres gènes de prédisposition, sans succès.

En 2007, 3 publications suédoise, anglaise et américaine mettent en évidence, pour la première fois de manière concordante, des variants génétiques de la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine 2 et du récepteur de l'interleukine 7 en tant que nouveaux gènes de prédisposition à la SEP. Suite à ces publications, une vaste collaboration internationale s'est mise en place afin de réunir les 10 000 patients nécessaires à la confirmation de ces travaux et à la poursuite de l'identification des gènes de prédisposition à la SEP. Cette collaboration internationale réunit des équipes américaines, australiennes et d'une dizaine de pays européens. L'Inserm y participe par l'intermédiaire du **Centre national de génotypage** et du **Réseau français d'étude génétique de la SEP**.¹

- **L'actualité**

Le premier article issu de cette vaste collaboration internationale vient d'être publié dans le *Lancet Neurology*². Il permet d'établir de façon certaine, grâce à l'étude de ces 10 000 patients, le rôle des voies de l'interleukine 2 et de l'interleukine 7 dans la physiopathologie de la SEP. Les interleukines sont impliquées dans la modulation de la réponse immunitaire. Ces résultats montrent que la dysrégulation immunitaire est bien l'un des mécanismes impliqués dans la physiopathologie de la SEP et ouvrent ainsi de nouvelles voies de recherche thérapeutique.

- **L'avenir**

Le consortium créé va utiliser ces 10 000 patients pour faire un criblage du génome, c'est-à-dire étudier l'ensemble des gènes impliqués, dans le cadre d'une collaboration financée par le *Wellcome Trust*, une fondation de charité privée britannique pour la recherche médicale. Les recherches en cours devraient se terminer en 2009. Alors que des gènes impliqués dans

¹ Ce réseau a pour objectif d'identifier les gènes de prédisposition et de sévérité à la maladie, ainsi que les gènes modulant les réponses au traitement, à l'aide d'un ensemble de données cliniques et génétiques provenant de plusieurs centaines de familles ayant un ou plusieurs membres atteints de SEP.

² « ***Refining genetic associations in multiple sclerosis*** » International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC). *Lancet Neurol.* 2008 Jun 16

la régulation immunitaire ont été mis en évidence, les chercheurs vont tenter de mettre au jour cette fois les mécanismes biochimiques en cause dans la SEP. Les gènes identifiés peuvent devenir des cibles pour le développement de nouvelles molécules à visée thérapeutique.

Une meilleure compréhension de la génétique de la SEP permettrait également d'adapter les traitements en fonction du profil génétique des patients et de leur réponse aux thérapies.

Pr Bertrand Fontaine, neurologue

Directeur de l'Unité Inserm 546 « Affections de la myéline et des canaux ioniques musculaires »

Equipe 4 « Génétique de la sclérose en plaques »

Le but du groupe est d'identifier des gènes de susceptibilité et de gravité de la SEP.

Le laboratoire gère une collection regroupant l'ADN et les informations cliniques d'environ 1000 patients atteints de SEP et de leurs familles (soit 2500 individus). Cette collection, reconnue "centre de ressources biologiques" par l'Inserm et le ministère de la Recherche en 2003 a permis de collaborer avec des équipes anglaises et américaines en particulier dans le cadre d'un criblage anonyme du génome. Les régions chromosomiques révélées par ce criblage anonyme sont considérées comme pouvant contenir un gène de prédisposition à la maladie. Ces projets sont réalisés en collaboration avec les centres nationaux de génotypage et de séquençage d'Evry.

L'équipe de Bertrand Fontaine participe au projet porté par Catherine Lubetzki et Anne Baron-Van Evercooren et récompensé par le prix de la Fondation NRJ. Plusieurs études suggèrent que des facteurs génétiques encore non identifiés pourraient influencer sur les capacités individuelles de remyélinisation. Les chercheurs vont donc analyser le poids des facteurs génétiques dans cette capacité de réparation myélinique, dont on sait qu'elle est variable selon les patients.

IV – Traitements actuels de la SEP et perspectives les plus prometteuses

• Traitements actuels

Il n'existe pas de traitement spécifique contre la sclérose en plaques mais 3 catégories de traitements : ceux qui agissent sur la durée et la sévérité des **poussées**, ceux qui traitent les **symptômes** et la gêne quotidienne, enfin les **traitements de fond** (qui agissent notamment sur l'immunité).

Il y a une dizaine d'années, seuls les corticoïdes permettaient de traiter la SEP, en agissant uniquement sur la durée des poussées. Aujourd'hui, les avancées thérapeutiques sont réelles et il existe plusieurs traitements :

- **les immunomodulateurs** ([Avonex®](#), [Betaferon®](#), [Rebif®](#) - acétate de glatiramer) qui agissent sur la phase inflammatoire et sont efficaces sur les formes rémittentes (2/3 des cas de SEP au début). Ils permettent en effet de diminuer de 30% en moyenne la fréquence des poussées et semblent aussi réduire le handicap à moyen terme. Mais il a été observé que certains patients répondaient mieux à ces traitements que d'autres, des études en cours tentent de trouver une explication à ce fait. Il n'y a pas d'effet secondaire grave pour ces médicaments qui s'administrent par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

- **les immunosuppresseurs** ([Elsep®](#)) sont des traitements plus « agressifs » et sont prescrits en deuxième choix et pour une durée courte, dans des formes très inflammatoires.

- le Natalizumab ([Tysabri®](#)), **anticorps monoclonal** humanisé, est disponible en France, en milieu hospitalier depuis juin 2007. Ce traitement permet de bloquer le passage du lymphocyte activé dans le sang. Une réduction de 68% du taux de poussées et un retard du handicap clinique ont été observés en phase III de l'essai thérapeutique. Traitement très

prometteur, il comporte néanmoins un risque de complication opportuniste puisqu'il bloque le trafic des cellules immunitaires. L'indication du Natalizumab est donc réservée aux formes très actives de la maladie où l'on observe encore beaucoup de poussées et/ou une activité à l'IRM malgré un traitement de fond, et en première intention dans certaines formes très agressives avec poussées multiples.

Les formes progressives n'ont toujours pas de traitement adapté et efficace à l'heure actuelle mais des études sont en cours et un essai thérapeutique devrait voir le jour prochainement.

- **Nouveaux traitements : l'actualité**

Une trentaine de molécules sont aujourd'hui testées en traitement de la SEP dans le cadre d'essais cliniques, la plupart en traitement des formes rémittentes. Les deux principaux essais concernent un anticorps dirigé contre les lymphocytes responsables de l'inflammation (Campath), au Royaume-Uni, et une molécule empêchant le passage des lymphocytes T dans le système nerveux : le FTY 720. Parmi les autres molécules en cours d'étude, on trouve notamment des statines, des antibiotiques, des immunosuppresseurs ou des immunomodulateurs.

L'intérêt de la greffe de moelle n'est pas établi, mais une étude européenne est en cours.

- **La piste prometteuse de la remyélinisation**

Depuis une dizaine d'années, de nombreuses recherches visent à mieux comprendre le processus de remyélinisation. La réparation de la myéline survient souvent de manière spontanée. Ainsi, deux tiers des lésions sont spontanément remyélinisées en totalité ou partiellement. Soit beaucoup plus que ce qu'on estimait jusqu'à présent. Mais les patients ne sont pas égaux face à la remyélinisation car elle ne se produit pas toujours. Les recherches actuelles visent à comprendre ce phénomène et les facteurs qui rentrent en jeu : on suppose qu'il existe en effet des facteurs favorisant ce processus et d'autres l'empêchant.

En se reformant, la myéline protège l'axone fragilisé ce qui prévient la dégénérescence. Deux cibles sont donc à l'étude : l'une consistant à favoriser la remyélinisation spontanée en stimulant les bons facteurs et en inhibant les autres ; l'autre consiste à remyéliniser par la transplantation de cellules souches par exemple. Les recherches actuelles, menées par plusieurs équipes françaises, étudient la meilleure cellule souche et la voie de remyélinisation la plus adaptée.

□ **Catherine Lubetzki vient de recevoir avec Anne Baron Van Evercooren (Unité Inserm 546) le prix de la Fondation NRJ 2008 pour développer de nouvelles stratégies de réparation myélinique chez les patients atteints de SEP, afin de prévenir ou d'améliorer le handicap neurologique.**

Pr Catherine Lubetzki, neurologue

Unité Inserm 711 « Biologie des interactions neurone-glie »

Equipe 2 « Interactions neuronogiales dans la myélinisation et les pathologies démyélinisantes. »

L'approche développée par l'équipe de Catherine Lubetzki est de stimuler les capacités endogènes de remyélinisation en favorisant le recrutement, vers la lésion de démyélinisation, des cellules précurseurs d'oligodendrocytes (donc des acteurs de la réparation myélinique dans le système nerveux central). Son équipe a récemment montré que des molécules de la famille des sémaphorines, qui agissent sur la migration de ces cellules au cours du développement, étaient ré-exprimées dans le tissu cérébral de patients atteints de sclérose en plaques ainsi que dans un modèle expérimental de sclérose en plaques chez la souris. L'hypothèse est donc que la réexpression de ces molécules de guidage pourrait, selon qu'elles ont un effet attractif ou répulsif sur les cellules immatures, favoriser (ou au contraire inhiber) le recrutement des cellules réparatrices vers la lésion de démyélinisation et donc jouer un rôle crucial dans les capacités de réparation.

Pour en savoir plus

- Quelques 60 équipes de recherche travaillent en France sur la sclérose en plaques, dont 70% d'équipes Inserm.
- Les grands axes de recherche fondamentale sur la SEP concernent l'imagerie médicale, la génétique, la virologie (cause de la SEP), la neuro-immunologie (étude des perturbations du système immunitaire en cause dans la SEP), la thérapeutique et la neurobiologie (recherches sur la remyélinisation et la neuroprotection).
- Une vingtaine de centres mènent des essais cliniques sur la SEP en milieu hospitalier, en collaboration avec l'Inserm. Ces essais concernent de nouvelles thérapies, mais aussi l'étude des symptômes de la maladie et son évolution sur un nombre important de patients.

Liens utiles

Association pour la recherche sur la sclérose en plaques

<http://www.arsep.org/>

Le guide médecin de la sclérose en plaques – Haute Autorité de Santé

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-024_sclerose-guide_sans_lap.pdf

Vivre avec une sclérose en plaques. Le guide patient – Haute Autorité de Santé

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-06/08-093_gp_sep.pdf

Contact presse Inserm

Anne Mignot
Tél. : 01 44 23 60 73
presse@inserm.fr