

La sclérose en plaques : 2h pour comprendre

Rencontre chercheurs-associations-grand public

Mairie du 6^{ème} à Lyon 3 - 8 Juin 2022

Dans le sillage de la journée mondiale de la sclérose en plaques (SEP), une rencontre grand public a été organisée par l' [Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale](#) (Inserm), la [Fondation Neurodis](#) et la mairie du 6^{ème} arrondissement de Lyon le 8 juin 2022. Un très grand merci à la mairie du 6^{ème} à Lyon qui a accueilli cette soirée au cours de laquelle un point médical et scientifique a été fait sur la sclérose en plaques.

Une cinquantaine de participants ont bravé l'orage pour assister à cette rencontre, parmi lesquels se trouvaient des patients, des proches, des membres de l'association pour la recherche sur la sclérose en plaques (ARSEP) ou encore du public concerné ou intéressé par cette maladie.

Après une introduction par Mme Blanc, conseillère municipale à la ville de Lyon et conseillère du 6^{ème} arrondissement dans le domaine de la santé, Charlène Besacier, responsable opérationnelle de la Fondation Neurodis et Claudie Lemercier, chercheur à l'Inserm et chargée de Mission auprès des associations à la délégation Inserm Auvergne Rhône Alpes ont présenté brièvement leurs structures avant de céder la place aux trois intervenants de la soirée : Armand Thoinet, patient atteint de sclérose en plaques pour un témoignage sur son parcours de sportif et d'aventurier, puis les Pr Romain Marignier et Dr Françoise Durand-Dubief, neurologues aux Hospices Civils de Lyon, pour un point sur les recherches en cours sur la SEP.

Témoignage patient : ma vie d'aventurier avec la SEP

Armand Thoinet

Armand Thoinet, jeune homme de 29 ans, atteint de sclérose en plaques (SEP) depuis l'âge de 14 ans, a livré un témoignage éblouissant sur sa maladie. Après 5 années d'errance diagnostique, sa vie de jeune sportif passionné s'est écroulée à l'annonce de la maladie. Un déclin physique a suivi, avec, entre autres, une perte des capacités à marcher, une perte de la parole et un état dépressif qui s'installe. Grâce au soutien actif de l'entourage familial, la réhabilitation médicale a commencé. Aujourd'hui Armand Thoinet marche, parle et bien plus encore. Au lieu d'attendre un retour irréaliste à la vie d'avant sa SEP, la maladie a été un déclic, une opportunité qu'il a saisie pour se lancer dans une vie d'AVENTURES à travers le monde, rien que cela ! Au travers de défis sportifs d'endurance en tous genres (kayak, vélo en tandem, marche et tout ce qu'il a envie d'essayer avec ses possibilités), Armand Thoinet vit, il voyage, sensibilisant le public à la différence, au handicap, à la tolérance et au respect, à la persévérance et à l'importance d'oser poursuivre ses rêves.

Armand cherche des sponsors pour réaliser ses défis, faire connaître la sclérose en plaques au travers d'actions et d'interventions devant tous les publics et aider financièrement la recherche sur la maladie.

Pour le contacter : lesdefisdarmand@gmail.com
Site internet : <https://www.lesdefisdarmand.com/>



La recherche sur la sclérose en plaques

Pr Romain Marignier

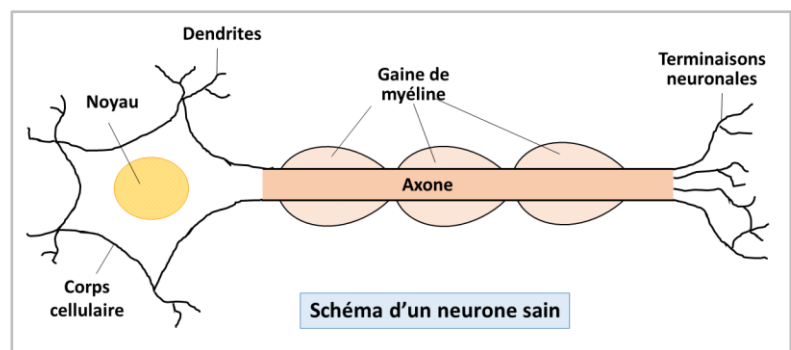
Service de Neurologie SEP, pathologie de la myéline, Neuro-inflammation - Hospices Civils de Lyon

Centre de Référence Maladies inflammatoires Rares du Cerveau et de la Moelle

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (Inserm, CNRS, Université Lyon 1, Université St-Etienne)

La sclérose en plaques ou SEP est une maladie auto-immune touchant le système nerveux central, au cours de laquelle la gaine de myéline entourant les neurones est attaquée par les cellules du système immunitaire, induisant progressivement une perte de transmission de l'influx nerveux et une dégénérescence possible des neurones. La SEP est une maladie fréquente (plus de 1 personne sur 1000 en France), présente dans tous les pays du monde, touchant davantage les femmes que les hommes. Première cause de handicap non-traumatique chez les adultes jeunes, l'âge moyen du début de la SEP se situe autour de 30 ans.

La gaine de myéline entourant l'axone du neurone permet une transmission rapide de l'influx nerveux et elle a également un rôle de protection du neurone



Les symptômes de la maladie

Les atteintes physiques dues à la SEP peuvent être multiples mais elles sont variables d'un individu à l'autre, elles varient même dans le temps pour un même patient. Notons les troubles de la sensibilité (fourmillement, engourdissement, sensation de brûlure), des troubles visuels dus à une inflammation du nerf optique, des douleurs, une grande fatigue, des troubles moteurs (perte de force, d'équilibre, raideurs), des troubles digestifs, urinaires ou sexuels, des troubles de la parole ou encore des troubles cognitifs (mémoire, attention, ralentissement). Si la SEP influence peu l'espérance de vie des patients, en revanche un handicap plus ou moins important selon les patients et les formes de la maladie s'installe au fil des années.

Une maladie auto-immune

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune, c'est-à-dire que le système immunitaire du patient s'attaque par erreur à ses propres cellules au niveau du système nerveux central. Normalement, les cellules du système immunitaire ne peuvent passer la barrière entre le cerveau et les vaisseaux sanguins (barrière hémato-encéphalique), mais cette dernière est endommagée chez les personnes atteintes de sclérose en plaques. La barrière devient alors perméable aux lymphocytes T et aux lymphocytes B qui s'infiltrent et attaquent la myéline entourant les neurones des fibres nerveuses dans le cerveau, la moelle épinière ou les nerfs optiques. Les lymphocytes attirent alors d'autres cellules du système immunitaire qui vont être responsables de la neuroinflammation. Les zones de myéline endommagées dans le cerveau forment des lésions appelées plaques.

L'origine de la maladie

L'origine précise de la sclérose en plaques reste inconnue à ce jour. Plusieurs hypothèses sont à l'étude. Une composante génétique pourrait entrer en ligne de compte, puisque que la maladie est davantage présente dans certaines familles, mais il ne s'agit pas d'une maladie héréditaire. En effet, il n'y a pas de gène de la sclérose en plaques, on aurait plutôt affaire à une combinaison de variants génétiques (au moins 120

variants génétiques trouvés pour le moment) augmentant la susceptibilité de développer la maladie. La SEP n'est pas une contre-indication à la grossesse chez la femme, au contraire les études ont montré qu'il y a moins de poussées inflammatoires pendant les neuf mois de la grossesse, en lien avec l'état hormonal. Les facteurs environnementaux pourraient avoir un effet sur la maladie, notamment les facteurs climatiques tels que le manque d'ensoleillement. L'exposition (raisonnable) au soleil est importante pour que l'organisme produise des taux suffisants de vitamine D. Plusieurs études ont également incriminé l'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV). Etant donné que 90% de la population est porteuse de ce virus, l'EBV n'est probablement pas suffisant pour être seul à l'origine de la maladie mais il pourrait éventuellement en être un déclencheur. Pour le moment la piste virale reste une hypothèse. D'autres études s'intéressent au microbiote ou flore intestinale, dont on découvre peu à peu les nombreux rôles jusque-là inconnus, notamment en lien avec l'immunité. Enfin, il faut noter que le tabagisme et l'obésité sont des facteurs de risques dans le déclenchement de la maladie.

Le diagnostic

Le diagnostic repose sur une ensemble d'éléments, notamment les symptômes neurologiques, la visualisation des plaques de démyélinisation par IRM et la mise en évidence du caractère inflammatoire des lésions après analyse du liquide céphalorachidien par ponction lombaire. Certaines autres maladies ont des similitudes avec la sclérose en plaques sans être une SEP (par exemple des formes de neuromyérites optiques), d'où l'intérêt de pouvoir disposer de marqueurs biologiques fiables qui vont permettre de différencier ces différentes maladies avec des symptômes proches et d'orienter le diagnostic. Un diagnostic précoce permettra un traitement plus rapide, limitera la neuroinflammation et l'étendue des lésions.

Les traitements

Les traitements actuels de la SEP ne permettent pas de guérir la maladie mais ils permettent de freiner les poussées inflammatoires et de prévenir/limiter le handicap. Les nombreux traitements disponibles visent à moduler le système immunitaire, citons les immunomodulateurs, les corticoïdes ou les immunosuppresseurs. Les traitements varient selon l'avancement de la maladie et la gravité des poussées inflammatoires, la prise en charge globale de la maladie permet également de limiter les symptômes et d'adapter le mode de vie des patients. Si les formes de la maladie en poussées peuvent être assez bien contrôlées, les formes plus avancées avec une dénégérescence lente et progressive amenant au handicap reste sans traitement pour le moment. La réparation thérapeutique des zones de myéline détruites n'est pas encore possible actuellement, même si la remyélinisation fait l'objet d'intenses recherches dans le monde.

La recherche à Lyon sur la sclérose en plaques

Une recherche transversale sur la sclérose en plaques s'est développée à Lyon, impliquant l'observatoire français de la sclérose en plaques (OFSEP), les services neurologiques des Hospices Civils de Lyon, le centre de référence des maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle (MIRCEM), le centre de recherche en neurosciences de Lyon (CRNL) et le centre de recherche en imagerie (Creatis). L'OFSEP coordonne une cohorte de 45000 patients atteints de sclérose en plaques, ce qui permet un suivi standardisé des patients et une étude à large échelle de la maladie. L'adhésion de nouveaux patients à cette cohorte permet d'enrichir cette base de données unique pour mieux comprendre et traiter la maladie.

Le Pr Marignier effectue son travail de recherche au Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon (Inserm-CNRS-Univ. Lyon 1-Univ. St Etienne) qui regroupe 450 chercheurs, scientifiques et cliniciens. Il s'attache avec son équipe à trouver de nouveaux marqueurs pour mieux diagnostiquer la sclérose en plaques et aider au diagnostic de formes frontalières de la SEP avec neuroinflammation, telle que la Maladie de Devic (Neuromyérite optique). Trois marqueurs associés à des tests ont été développés dans l'équipe, marqueurs mis à la disposition de la communauté scientifique et médicale pour les diagnostics. Il s'agit des anticorps anti-Aquaporin 4 (diagnostic de la maladie de Devic), des anticorps anti-MOG (marqueur de démyélinisation) et des anticorps anti-GFAP (marqueur de neuromyérite optique). Un autre axe de recherche du Pr Marignier consiste à développer des modèles pour mieux comprendre les mécanismes de

la maladie et notamment le passage de la barrière sang-cerveau. Ces modèles permettront également de tester de nouvelles molécules thérapeutiques, en collaboration avec des laboratoires pharmaceutiques. Une nouvelle cible de neuroinflammation a été mise en évidence, il s'agit de l'épendyme, la membrane tapissant l'intérieur du canal de la moelle épinière et des ventricules du cerveau.

Les axes de recherche pour l'avenir

De nombreux traitements visant à traiter la neuroinflammation et à limiter les poussées inflammatoires arrivent régulièrement sur le marché, ce qui permet de freiner la maladie. Certains patients effectuent spontanément une remyélinisation sur certaines des plaques démyélinisées, c'est-à-dire qu'ils vont resynthétiser de la myéline au niveau de zones lésées. Les recherches pour comprendre ce phénomène et influencer positivement la réparation des lésions sont activement en cours dans le monde. Le processus physiologique de remyélinisation, que certaines cellules situées à proximité des neurones dans le cerveau pourraient effectuer, constitue une hypothèse de travail très pertinente. Des études, à très petite échelle, dans cette direction ont déjà démarré chez l'homme. Nul doute que la reconstruction de la gaine de myéline, même partielle, sera une étape cruciale dans le traitement de la sclérose en plaques et des autres pathologies associées à une démyélinisation.

Pour en savoir plus, consulter le dossier de synthèse préparé par l'Inserm :
<https://www.inserm.fr/dossier/sclerose-en-plaques-sep/>

Imagerie par résonance magnétique (IRM) et sclérose en plaques

Dr Françoise Durand-Dubief

Service de Neurologie SEP, pathologie de la myéline, Neuro-inflammation - Hospices Civils de Lyon
Centre de ressources et de compétences SEP – Réseau Rhône-Alpes SEP.
Centre de Recherche en Acquisition et Traitement de l'Image pour la Santé (Laboratoire CREATIS, CNRS, Inserm, INSA, Université Lyon 1, Université Jean Monnet St-Etienne)

Comme vu ci-dessus, la sclérose en plaques est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central (cerveau et moelle épinière) caractérisée par une démyélinisation. La gaine de myéline entourant l'axone des neurones est dégradée par le système immunitaire de l'hôte ce qui provoque une mauvaise propagation de l'influx nerveux et parfois une dégénérescence des neurones.

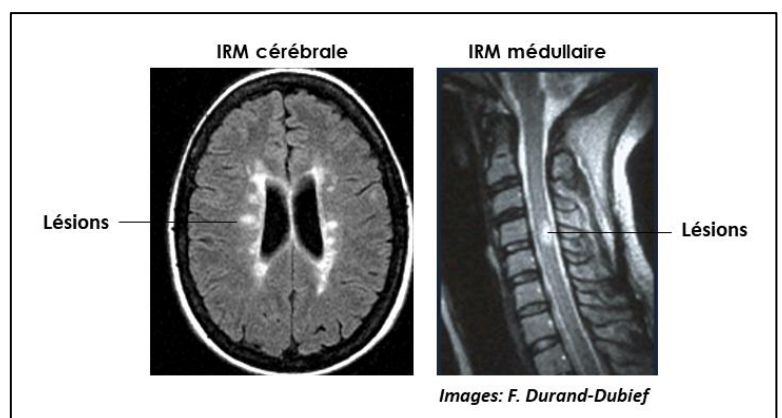
Visualiser la sclérose en plaques par IRM conventionnelle

L'IRM ou imagerie par résonance magnétique est une technique non invasive qui permet de visualiser l'intérieur du corps en 2 ou 3 dimensions avec une résolution plus ou moins élevée selon l'appareil utilisé (champ magnétique plus ou moins puissant).

Dans le cas de la sclérose en plaques les plaques correspondant aux lésions inflammatoires sont bien visibles par IRM et apparaissent sous forme de petites zones blanches dans le cerveau ou la moelle épinière. L'IRM est donc clairement une aide précieuse pour le diagnostic de la SEP.

L'IRM permet de montrer que des plaques de neuro-inflammation sont situés à des localisations variables dans le cerveau ou la moelle épinière selon le patient. Le suivi IRM

indique aussi que l'évolution des plaques au cours du temps pour un même patient est variable: certaines



plaques seront moins visibles tandis que d'autres vont apparaître avec l'évolution de la maladie. L'IRM permet ainsi de visualiser des plaques plus ou moins anciennes et plus ou moins remyélinisées.

Les analyses par IRM peuvent également aider à prévoir l'évolution de la maladie. Il a été montré que plus le nombre de plaques augmente dans les cinq premières années de la maladie, plus le risque d'évolution vers le handicap augmente. De même, la localisation de plaques au niveau de la moelle épinière paraît être un facteur de mauvais pronostic de handicap à longs termes. Le suivi par IRM participe également à l'évaluation de l'activité inflammatoire de la maladie et de l'efficacité du traitement, en contrôlant l'apparition ou non de nouvelles plaques. Actuellement, les traitements de fond bloquent l'inflammation, et donc la survenue de nouvelles lésions, néanmoins ils n'empêchent pas ou peu la progression et/ou la persistance du handicap.

Visualiser la sclérose en plaques par IRM non conventionnelle

Au-delà des plaques, le cerveau et la moelle épinière semblent être affectés de façon plus globale et chronique. L'IRM a permis de démontrer ces phénomènes en mettant en évidence une déstructuration et une modification architecturale du tissu cérébral en dehors des plaques. De même, des modifications physiopathologiques telles des défaillances énergétiques ou une surcharge des tissus en sel, ont pu être détectées par des techniques avancées d'IRM.

Etudier la remyélinisation

Une des stratégies pour lutter contre le handicap dans la SEP serait de permettre la réparation. Cette dernière passe certainement par la remyélinisation. La difficulté actuelle est de pouvoir l'évaluer en IRM. Des études réalisées en PET (Tomographie par Emission de Positons) et PET/IRM ont montré qu'il existait des patients qui remyélinisaient plus ou moins bien et qu'au sein d'un même patient, les plaques remyélinisaient plus ou moins bien. Les patients ayant une meilleure remyélinisation auraient moins de handicap que les autres. Il paraît donc important de pouvoir évaluer la remyélinisation en IRM pour la future prise en charge des patients SEP. Certaines techniques d'acquisitions IRM non conventionnelles existent pour se faire mais sont à améliorer pour permettre un usage en pratique clinique courante.

Des études sur la remyélinisation se développent au sein du Laboratoire CREATIS chez l'animal grâce à l'acquisition par une IRM à très haut champ magnétique à 11,7T (cofinancé par la Fondation Neurodis). A l'aide de cet équipement performant les effets de traitements potentiellement neuro-protecteurs ou encore les effets de traitements qui favoriseraient la remyélinisation des neurones, pourront être évalués.

Un grand merci aux trois intervenants pour leurs présentations et leurs explications très didactiques, ainsi qu'au public qui a prolongé les discussions avec de nombreuses questions. Merci à la mairie du 6^{ème} arrondissement de Lyon, notamment Mme Agnese pour l'organisation sur place, Mme Blanc pour son mot d'introduction et également à M. Termoz-Mazan et Mme Tribalat, adjoints à la mairie pour leur participation à cette rencontre. Au plaisir de vous retrouver lors de la prochaine rencontre, le 21 septembre pour un point sur la maladie d'Alzheimer.

Rédaction : Claudie Lemerrier, chercheur Inserm, Chargée de Mission auprès des associations, délégation régionale Inserm AuRA - Claudie.lemerrier@inserm.fr

Relecture : Armand Thoinet, Romain Marignier, Françoise Durand-Dubief