

UNIVERSITE DE RENNES 1

FACULTE DE MEDECINE

Année 1998-1999

No 53

**THESE  
EN VUE DU DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**POIRIER ANNE**

Née le 07/05/68 à Redon.

Présentée et soutenue publiquement le 29 JUIN 1999.



**LA THERAPEUTIQUE PAR CHAMPS MAGNETIQUES PULSES  
DANS LA SCLEROSE EN PLAQUES  
A PROPOS DE SEPT OBSERVATIONS**



**PRESIDENT**

**Monsieur le Professeur BELLOSSI**

**MEMBRES DU JURY Monsieur le Professeur GENETET**

**Monsieur le Professeur PICARD**

**Monsieur le Professeur DUBOST**

# PROFESSEURS DES UNIVERSITES

## NOM Prénom

## DISCIPLINE UNIVERSITAIRE

|                              |                                                   |
|------------------------------|---------------------------------------------------|
| ALLAIN Hervé                 | PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE-PHARMACOLOGIE CLINIQUE |
| ALLANNIC Hubert              | MEDECINE INTERNE                                  |
| ALMANGE Claude               | MEDECINE INTERNE                                  |
| AVRIL Jean-Loup              | BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE                   |
| BABUT Jean-Michel            | CHIRURGIE INFANTILE                               |
| BADICHE André                | PSYCHIATRIE D'ADULTES                             |
| BEAUCOURNU Jean-Claude       | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE                        |
| BELLISSANT Eric              | PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE-PHARMACOLOGIE CLINIQUE |
| BELLOSSI André               | BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE              |
| BOUDJEMA Karim               | CHIRURGIE GENERALE                                |
| BOUGET Jacques               | THERAPEUTIQUE                                     |
| BOURDINIERE Julien           | OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE.                           |
| BOURGUET Patrick             | BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE              |
| BRACQ Henri                  | CHIRURGIE INFANTILE                               |
| BRASSIER Gilles              | NEUROCHIRURGIE                                    |
| BRETAGNE Jean-François       | HEPATOLOGIE-GASTRO-ENTEROLOGIE                    |
| BRISSOT Pierre               | HEPATOLOGIE-GASTRO-ENTEROLOGIE                    |
| BRISSOT Régine               | MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION              |
| CAMPION Jean-Pierre          | CHIRURGIE GENERALE                                |
| CARRE François               | PHYSIOLOGIE                                       |
| CARSIN Michel                | RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE                   |
| CARTIER François             | MALADIES INFECTIEUSES - MALADIES TROPICALES       |
| CATROS-QUEMENER<br>Véronique | BIOLOGIE CELLULAIRE                               |
| CHALES Gérard                | RHUMATOLOGIE                                      |
| CHAPERON Jacques             | EPIDEMIOLOGIE ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION  |
| CHARLIN Jean-François        | OPHTALMOLOGIE                                     |
| CHENAL Christian             | CANCEROLOGIE-RADIOOTHERAPIE                       |
| CHEVRANT-BRETON Jacqueline   | DERMATO - VENEREOLOGIE                            |
| COLIMON Ronald               | BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE-HYGIENE                  |
| CURTES Jean-Pierre           | MEDECINE DU TRAVAIL ET DES RISQUES PROFESSIONNELS |
| DARDENNE Philippe            | PEDO PSYCHIATRIE                                  |
| DARNAULT Pierre              | ANATOMIE                                          |
| DAUBERT Jean-Claude          | CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES               |
| DAVID Véronique              | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE                 |
| DELAVAL Philippe             | PNEUMOLOGIE                                       |
| DESRUES Benoît               | PNEUMOLOGIE                                       |
| DEUGNIER Yves                | HEPATOLOGIE-GASTRO-ENTEROLOGIE                    |
| DUVAUFERRIER Régis           | RADIOLOGIE                                        |
| ECOFFEY Claude               | ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE       |
| EDAN Gilles                  | NEUROLOGIE                                        |
| FAIVRE Jean                  | NEUROCHIRURGIE                                    |
| FAUCHET Renée                | HEMATOLOGIE                                       |
| FREMOND Benjamin             | CHIRURGIE INFANTILE                               |
| GALIBERT Francis             | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE                 |

**NOM Prénom****DISCIPLINE UNIVERSITAIRE**

|                             |                                                          |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>GANDON Yves</b>          | <b>RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE</b>                   |
| <b>GENETET Bernard</b>      | <b>IMMUNOLOGIE</b>                                       |
| <b>GIRAUD Jean-Robert</b>   | <b>GYNECOLOGIE ET OBSTETRIQUE</b>                        |
| <b>GOSSELIN Michel</b>      | <b>HEPATOLOGIE-GASTRO-ENTEROLOGIE</b>                    |
| <b>GRALL Jean-Yves</b>      | <b>GYNECOLOGIE ET OBSTETRIQUE</b>                        |
| <b>GROSBOIS Bernard</b>     | <b>MEDECINE INTERNE</b>                                  |
| <b>GUEGAN Yvon</b>          | <b>NEUROCHIRURGIE</b>                                    |
| <b>GUERIN Dominique</b>     | <b>CANCEROLOGIE-RADIODTHERAPIE</b>                       |
| <b>GUIGUEN Claude</b>       | <b>PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE</b>                        |
| <b>GUILLE François</b>      | <b>UROLOGIE</b>                                          |
| <b>HERRY Jean-Yves</b>      | <b>BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE</b>              |
| <b>HESPEL Jean-Pierre</b>   | <b>MEDECINE INTERNE</b>                                  |
| <b>HUSSON Jean-Louis</b>    | <b>CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE</b>         |
| <b>JOUANNY Pierre</b>       | <b>MEDECINE INTERNE</b>                                  |
| <b>KERBRAT Pierre</b>       | <b>CANCEROLOGIE-RADIODTHERAPIE</b>                       |
| <b>KERDILES Yvon</b>        | <b>CHIRURGIE VASCULAIRE</b>                              |
| <b>KERISIT Jacques</b>      | <b>ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES</b>               |
| <b>LANCIEN Gérard</b>       | <b>ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES</b>               |
| <b>LANGLAIS Frantz</b>      | <b>CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE</b>         |
| <b>LAUNOIS Bernard</b>      | <b>CHIRURGIE GENERALE</b>                                |
| <b>LE BEUX Pierre</b>       | <b>BIOSTATISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE</b>          |
| <b>LE CLECH Guy</b>         | <b>OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE</b>                            |
| <b>LE GALL Edouard</b>      | <b>PEDIATRIE</b>                                         |
| <b>LE GALL Jean-Yves</b>    | <b>BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE</b>                 |
| <b>LE GUEUT Maryannick</b>  | <b>MEDECINE LEGALE</b>                                   |
| <b>LE LANNOU Dominique</b>  | <b>BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION</b>   |
| <b>LE MAREC Bernard</b>     | <b>GENETIQUE</b>                                         |
| <b>LE POGAMP Patrick</b>    | <b>NEPHROLOGIE</b>                                       |
| <b>LE PRISE Pierre-Yves</b> | <b>HEMATOLOGIE</b>                                       |
| <b>LE TREUT André</b>       | <b>BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE</b>                 |
| <b>LEBLAY Robert</b>        | <b>MEDECINE INTERNE</b>                                  |
| <b>LEGUERRIER Alain</b>     | <b>CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE</b>         |
| <b>LOBEL Bernard</b>        | <b>UROLOGIE</b>                                          |
| <b>LOGEAS Yves</b>          | <b>CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE</b>         |
| <b>MABO Philippe</b>        | <b>CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES</b>               |
| <b>MALLEDANT Yannick</b>    | <b>ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE</b>       |
| <b>MAMBRINI Antoine</b>     | <b>ANATOMIE</b>                                          |
| <b>MELKI Gérard</b>         | <b>BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE</b>              |
| <b>MOULINOX Jacques</b>     | <b>BIOLOGIE CELLULAIRE</b>                               |
| <b>PAILHERET Jean-Paul</b>  | <b>CHIRURGIE PLASTIQUE RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE</b> |
| <b>PERDRIGER Aleth</b>      | <b>RHUMATOLOGIE</b>                                      |
| <b>PICARD François</b>      | <b>GENETIQUE</b>                                         |
| <b>PONY Jean-Claude</b>     | <b>CARDIOLOGIE ET MALADIES VASCULAIRES</b>               |
| <b>POULAIN Patrice</b>      | <b>GYNECOLOGIE ET OBSTETRIQUE</b>                        |
| <b>RAMEE Alain</b>          | <b>RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE</b>                   |
| <b>RAMEE Marie-Paule</b>    | <b>ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES</b>               |
| <b>RIOUX Claude</b>         | <b>CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO VASCULAIRE</b>         |
| <b>ROCHCONGAR Pierre</b>    | <b>PHYSIOLOGIE</b>                                       |
| <b>ROUSSEY Michel</b>       | <b>PEDIATRIE</b>                                         |

**NOM Prénom**

**SAINT-MARC Colette**  
**SCARABIN Jean-Marie**  
**THOMAS Rémy**  
**THOMAZEAU Hervé**  
**TOULOUSE Pierre**  
**URVOY Martine**  
**VERIN Marc**

**DISCIPLINE UNIVERSITAIRE**

**ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE**  
**ANATOMIE**  
**REANIMATION MEDICALE**  
**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE**  
**PHYSIOLOGIE**  
**OPHTALMOLOGIE**  
**NEUROLOGIE**



# MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

| NOM Prénom               | DISCIPLINE UNIVERSITAIRE                          |
|--------------------------|---------------------------------------------------|
| ANDRE Patrice            | BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE-HYGIENE                  |
| BARUCH-AMIOT Laurence    | HEMATOLOGIE                                       |
| BEGUE Jean-Marc          | PHYSIOLOGIE                                       |
| BENTUE-FERRER Danielle   | PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE-PHARMACOLOGIE CLINIQUE |
| BERNARD Anne-Marie       | BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE              |
| CATHELINE Michel         | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE                 |
| CAUBET Alain             | MEDECINE DU TRAVAIL ET DES RISQUES PROFESSIONNELS |
| DASSONVILLE Josette      | PHYSIOLOGIE                                       |
| DE CERTAINES Jacques     | BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE              |
| DEGEILH Brigitte         | PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE                        |
| FERGELOT Patricia        | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE                 |
| GOASGUEN Jean            | HEMATOLOGIE                                       |
| GUENET Lucienne          | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE                 |
| JOUAN Hélène             | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES               |
| LE BARS Sylviane         | HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE             |
| LE CALVE Michèle         | HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE             |
| LE GALL François         | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES               |
| LE RUMEUR Elisabeth      | PHYSIOLOGIE                                       |
| LEGRAS Brigitte          | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE                 |
| LEMEE Franceza           | GENETIQUE                                         |
| LESCOAT Denise           | BIOLOGIE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION   |
| LESSARD Yvon             | PHYSIOLOGIE                                       |
| MASSART Catherine        | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE                 |
| MAUGENDRE Sylvie         | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES               |
| MILON Joëlle             | ANATOMIE                                          |
| PAPE Danielle            | PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE-PHARMACOLOGIE CLINIQUE |
| PARENTHOINE-BURGUN Anita | BIostatistiques et Informatique Médicale          |
| PAYSANT François         | MEDECINE LEGALE                                   |
| REYMANN Jean-Michel      | PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE-PHARMACOLOGIE CLINIQUE |
| RIOU Françoise           | EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION |
| RUELLAND Annie           | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE                 |
| RUFFAULT Annick          | BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE-HYGIENE                  |
| SAVOURE Nicole           | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE                 |
| SEGALEN Jacqueline       | HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE             |
| SEMANA Gilbert           | IMMUNOLOGIE                                       |
| TURLIN Bruno             | ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES               |
| VERGER Christian         | MEDECINE DU TRAVAIL ET DES RISQUES PROFESSIONNELS |

**Au Président,**

**Monsieur le Professeur BELLOSSI,**

**Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de  
cette thèse, et que je remercie vivement pour sa  
patience, sa disponibilité et ses précieux conseils.**

**Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de ma  
profonde gratitude.**

Aux membres du Jury,

Monsieur le Professeur GENETET

Monsieur le Professeur PICARD

Monsieur le Professeur DUBOST

Vous m'avez fait l'honneur de faire  
partie de ce Jury.

Soyez assurés de ma reconnaissance  
et de mon profond respect.

A Monsieur et Madame Berget,

Que je remercie pour leur disponibilité et leur aide dans l'élaboration des dossiers cliniques.

**A mes parents,**

**Pour leur soutien tout au long de mes études  
et dont cette thèse signe la fin.**

**A ma famille.**

**A Eric et Pascale que je remercie pour leur collaboration.**

## LE SERMENT MEDICAL\*

*" Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me*

*seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre*

*les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque "*

**Hippocrate**

# INTRODUCTION



La sclérose en plaques est la plus fréquente des maladies neurologiques démyélinisantes du système nerveux central. En France, sa prévalence est de 40 à 60 pour 100000 habitants.

Le terme de sclérose en plaques, comme ses synonymes, sclérose multiple, sclérose disséminée, met l'accent sur le caractère anatomique fondamental de la maladie : lésions de dimension limitée dispersées dans l'espace et dans le temps affectant la substance blanche du système nerveux central. Si, depuis la description initiale par Charcot en 1868, la clinique est mieux connue, la physiopathogénie de la maladie, élément essentiel des voies thérapeutiques, reste hypothétique.

De nos jours, malgré les efforts communs internationaux, aucun traitement spécifique de la maladie n'a fait preuve d'une efficacité incontestable au long cours.

C'est pourquoi, de nouvelles orientations thérapeutiques moins "conventionnelles" ont été envisagées, telle l'utilisation des champs magnétiques pulsés.

En effet, malgré des mécanismes d'action pas toujours bien connus, des effets biologiques des champs magnétiques pulsés ont été démontrés au cours de nombreuses études depuis une vingtaine d'années. De même, les champs magnétiques furent utilisés dès l'antiquité notamment par les Chinois.

Ainsi, la magnétothérapie est devenue une pratique courante, notamment dans les pays d'Europe de l'Est. En France, cette voie thérapeutique reste encore très controversée, probablement parce que mal connue.

La magnétothérapie représente-t-elle une alternative thérapeutique envisageable pour l'avenir dans la sclérose en plaques ? Ce sera donc l'objet de cette thèse. Dans un premier chapitre, nous nous consacrerons à une "mise à jour" des connaissances actuelles de cette maladie complexe. Ainsi, après un paragraphe d'épidémiologie, nous ferons un rappel d'immunologie, puisqu'il semblerait que le système immunitaire joue un rôle important dans la physiopathologie de la sclérose en plaques. Les autres hypothèses physiopathologiques, non exclusives, sont marquées par des théories infectieuse et génétique. Puis nous rappellerons les éléments diagnostiques de la maladie ainsi que les moyens thérapeutiques actuels. Après une brève revue des faits expérimentaux utilisant les champs magnétiques, le second chapitre nous présentera la thérapeutique par champs électromagnétiques pulsés, à partir de 7 observations cliniques de sclérose en plaques.

# GENERALITES

# I- EPIDEMIOLOGIE

## A- Introduction.

L'épidémiologie est la science qui étudie les différents facteurs intervenant dans l'apparition et le développement des maladies, leurs fréquences, leur distribution géographique et leur évolution. Elle vise donc d'une part à mesurer le risque relatif d'une population vis-à-vis de la maladie et d'autre part à émettre des hypothèses en fonction des caractéristiques observées, afin d'orienter les recherches vers une ou plusieurs causes possibles.

Deux notions importantes sont nécessaires pour les différentes enquêtes:

- *la prévalence* qui désigne la fréquence d'une maladie dans une population donnée, c'est-à-dire le *nombre de cas à une date donnée*, généralement estimée pour 100.000 habitants.

- *l'incidence* qui désigne le nombre de nouveaux cas dépistés sur une période donnée; elle définit en quelque sorte "*l'agressivité actuelle*" d'une maladie.

Pour la Sclérose En Plaques (SEP), les études épidémiologiques se heurtent à de nombreuses difficultés méthodologiques. Les deux principales ont trait à la nature de la maladie:

- il n'existe pas de marqueur spécifique de la SEP.
- le diagnostic de SEP est retardé par rapport au début de la maladie ce qui rend l'incidence difficilement exploitable. En effet, si le diagnostic est posé avec certitude à un moment donné, on retrouve souvent dans les antécédents des manifestations neurologiques pouvant déjà être en rapport avec la maladie sans pouvoir pour autant l'affirmer, faute d'arguments alors décisifs. La date réelle de début de la maladie n'est donc souvent connue qu'après coup.

De plus, la répartition géographique de la SEP est hétérogène à travers le monde et varie en fonction de la latitude. Quelque soit la latitude, il existe des facteurs de risques qui modulent la prévalence de la maladie. En effet, des facteurs environnementaux et des facteurs de susceptibilité génétique ont été individualisés, sans que l'on puisse tirer de conclusions quant à leur rôle dans l'étiopathogénie de la SEP.

## B- Prévalence de la SEP (figure 1).

*La première constatation que l'on peut faire est que la répartition géographique de la SEP est inégale à travers le monde.* Ainsi, dans chaque hémisphère, elle est rare en région tropicale et sub-tropicale mais sa fréquence croît au fur et à mesure que l'on se rapproche des pôles.

Trois zones ont été définies en fonction de la latitude (1):

=> Les zones à haut risque, situées entre le 43ème et le 65ème parallèle de latitude nord (fig2).

Il en est de même dans l'hémisphère sud avec une moindre importance. Dans ces zones à haut risque, la prévalence est de 40 à 60 pour 100.000 (2). Cependant, on sait que dans les régions extrêmes situées au-delà de 65ème de latitude nord (Nord de l'Ecosse, Suède), des taux de prévalence très élevés ont été observés, atteignant ou dépassant 200 pour 100.000 (3).

*NB: La France, pour sa moitié Nord tout au moins, se situe dans la première zone avec une prévalence de 40 pour 100.000, soit au moins 30.000 français atteints (4). L'incidence est estimée à environ 2000 nouveaux cas chaque année (5).*

=> Les zones à risque moyen, situées entre les 38ème et 43ème parallèles, où la prévalence est de 10 à 20 pour 100.000 (2). Ces zones sont représentées grossièrement par le sud de l'Europe, le pourtour méditerranéen, le sud des Etats-Unis et de l'Australie.

=> Enfin, les zones à faible risque avec une prévalence inférieure à 5 pour 100.000 (2). C'est le cas des pays d'Afrique noire, de l'Inde, du Japon, du Mexique.

*Mais, plusieurs arguments laissent supposer que cette répartition géographique de la SEP n'est probablement pas exacte et ne reste qu'un schéma imparfait.* En effet:

- Dans les zones à haut risque, il faut également tenir compte de la longitude. En effet, à latitude égale, la prévalence est plus importante dans les pays d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord que dans les pays d'Europe de l'Est ou même au Japon.

- Les zones dites à faible risque sont grossièrement représentées par des pays sous-développés donc peu médicalisés, où des cas de SEP restent peut-être ignorés. Ainsi, le développement des

soins médicaux dans des pays comme la Tunisie a permis le diagnostic de SEP alors que la maladie y était dite absente.

- Il existe des fluctuations au sein d' une même zone (6), certaines régions comme la Sardaigne ou la Sicile ont des prévalences nettement supérieures aux taux classiques de la zone méditerranéenne.

- Il existe des différences en fonction de l'origine des populations:

La prévalence reste très faible chez les japonais vivant au Japon mais également dans certains Etats des USA.

La population d'origine scandinave semble être une des plus susceptibles à la SEP (8); Deux arguments seraient en faveur de ce fait.

1° Le 44ème parallèle passe par le Minnesota (USA) et le Sud de la France. Or, la prévalence de la SEP est au moins trois fois plus grande dans le Minnesota que dans le Sud de la France. Si l'on sait que plus de 25% de la population du Minnesota est d'ascendance directe scandinave, c'est probablement l'explication de la forte prévalence de la SEP, alors que la latitude du Minnesota situerait cet Etat dans une zone de risque intermédiaire (9).

2° De même, de véritables "épidémies" de SEP ont été décrites avec une explosion de la maladie en des endroits où elle était très rare voire inconnue (7). L'exemple le plus marquant est celui des Iles Féroé: ce sont des îles volcaniques situées au Nord de l'Ecosse, à peu près à mi-distance entre l'Ecosse et l'Islande, à une latitude de 62ème Nord. Dans ces îles, la prévalence est passée de 0 à 40 pour 100.000 entre 1939 et 1950. Le seul fait historique marquant durant cette période dans ces îles isolées était son occupation par des troupes alliées (britanniques, nord-américains) au cours de la Seconde Guerre mondiale. L'hypothèse d'un agent extérieur (notamment un agent infectieux) amené par les militaires semble légitime. Cet agent serait responsable de la dissémination de la maladie dans une population où elle n'existait pas mais qui avait une prédisposition particulière; en effet les habitants de ces îles sont d'origine scandinave.

donc porteur d'un terrain plus "réceptif" à la SEP si on en juge par la fréquence de la SEP en Scandinavie, comme nous en avons déjà parlé. Toutefois, il faut y apporter un bémol: il se peut que quelques cas existaient déjà avant l'arrivée des troupes étrangères, mais qu'ils ne furent pas détectés, et l'on peut supposer que c'est une meilleure couverture sanitaire qui rendrait compte d'une augmentation de la prévalence dans ces îles.

Cette hétérogénéité permet de s'interroger sur le rôle respectif des facteurs ethniques, génétiques ou environnementaux dans le développement de la maladie.

### **C- Facteurs environnementaux.**

A partir de la cartographie mondiale spécifique de la SEP, tous les éléments qui opposent deux zones de prévalence différente ont été étudiés.

#### **1- Le climat:**

La prévalence étant liée à la latitude, il est simple de constater que la SEP se développe essentiellement en climat tempéré, et est rare en région tropicale et sub-tropicale. Et bien que la maladie soit rare dans les pays chauds, il semblerait qu'un temps chaud et ensoleillé favoriserait les poussées. De plus, il ne faut pas oublier que le climat peut n'intervenir qu'indirectement, soit par les particularités de la faune, de la flore, de l'alimentation habituelle, soit par ses conséquences sur l'habitat, les vêtements, le mode de vie (qui influence à son tour les conditions sanitaires).

#### **2- Facteurs socio-économiques.**

On peut constater que les pays et régions de climat tempéré froid ou humide, à forte prévalence de SEP, sont également des zones économiquement riches, industrialisées, à forte concentration urbaine, avec un développement sanitaire important (10). Si on étudie le taux de mortalité infantile et le taux de scolarisation, deux facteurs témoins du niveau économique et sanitaire d'un pays, en comparaison avec la prévalence de la SEP, on peut se rendre compte qu'il existe une corrélation. Ainsi, là où la prévalence de la SEP est élevée, la mortalité infantile y est faible et la scolarisation importante et inversement. Un exemple: l'Etat d'Israël; ce pays est situé

géographiquement dans une zone de faible prévalence, mais le développement économique et le mode de vie y sont proches des pays occidentaux industrialisés. Ainsi, on peut constater que la prévalence de la SEP chez les Israéliens de naissance est comparable à celle des pays européens, soit beaucoup plus élevée que les pays voisins. Il apparaît que les facteurs socio-économiques jouent donc un rôle dans l'inégale répartition géographique de la SEP. Par contre, l'environnement propre au milieu rural ou urbain ne détermine pas de différence de prévalence significative.

### **3- Facteurs nutritionnels.**

Si on se réfère toujours à la cartographie mondiale de la SEP, on se demande si une alimentation riche en graisses animales pourrait être corrélée à une forte prévalence de la SEP. Ainsi, une alimentation riche en acides gras polyinsaturés et en vitamine D pourrait expliquer la faible prévalence de la SEP chez les pêcheurs norvégiens. Mais pour l'instant aucun essai n'a été concluant bien que des études concernant l'efficacité de régimes riches en acides gras insaturés aient été proposées (11) (12).

### **4- Etude des populations migrantes.**

Un moyen intéressant pour essayer de mieux cerner les facteurs pouvant jouer un rôle dans l'étiopathogénie de la SEP est effectivement d'étudier les populations migrant d'une zone à haut risque vers une zone à moyen ou faible risque. De nombreuses études ont été faites et notamment en Israël, en Afrique du Sud ou en Australie (13). Une conclusion formelle s'en dégage: les émigrants conservent le risque de leur pays ou région d'origine si la migration s'effectue tard c'est-à-dire après l'âge de 15 ans; mais en revanche, ils ont le même risque que la population du pays d'accueil s'ils migrent tôt, avant l'âge de 15 ans (14) (15). Ceci suggère donc que s'il existe un facteur de risque acquis "environnemental", celui-ci ne peut être considéré comme déterminant qu'avant l'âge de 15 ans, et qu'en outre, la période de latence entre l'exposition au facteur de risque et l'expression clinique de la maladie durerait 5 à 20 ans.



## **5- Autres facteurs.**

Il ne semble pas exister d'autres facteurs d'environnement susceptibles de faire apparaître la maladie ou de déclencher une poussée évolutive (16). Chez les patients atteints de SEP, si on retrouve souvent une association avec différents événements tels des traumatismes (17), des actes chirurgicaux, des infections notamment sinusiennes, des vaccinations ou surtout la grossesse, aucun élément formel, en particulier statistique, ne permet de les attribuer à autre chose qu'une coïncidence.

## **6-Rôle des virus.**

Parmi toutes les spéculations quant à l'étiopathogénie de la SEP, l'hypothèse de l'intervention d'un agent viral mérite réflexion. En effet, de nombreux liens, basés sur les données épidémiologiques, semblent coexister entre SEP et maladies virales:

- Dès 1962, il est noté la très grande fréquence des anticorps anti-rougeole dans le liquide céphalo-rachidien des malades atteints de SEP. Depuis, des taux sériques d'anticorps viraux élevés chez les patients atteints de SEP ont été observés pour de nombreux virus. Mais la signification de ce fait demeure inconnue.

- De même, la distribution géographique de la SEP semble être superposable à celle de la mononucléose infectieuse, ce qui suggère que la réponse immunitaire contre le virus d'Epstein-Barr est peut-être liée au développement de la SEP (18) (19).

- L'âge de survenue des maladies virales de l'enfance, et en particulier la rougeole, est plus tardif chez les sujets malades.

- L'âge de survenue des maladies virales de l'enfance est plus tardif dans les pays à haut risque que dans les pays à faible risque (20).

- De plus, il a été démontré qu'un grand pourcentage d'enfants avaient, très jeunes, des titres antiviraux positifs dans les zones où la SEP est rare.

Ainsi, à partir de ces constatations, on a envisagé un rôle direct de certains virus dans l'initiation du processus pathologique. Des caractéristiques immuno-génétiques particulières, la survenue de l'infection virale à un âge tardif, augmenteraient significativement le risque de déclenchement de ce processus. La survenue précoce des infections virales constituerait donc un facteur de protection pouvant expliquer que les plus faibles prévalences coïncident avec les niveaux socio-économiques les plus bas. Mais, actuellement, aucun rôle direct des virus n'a pu être démontré dans l'initiation du processus pathologique (8). A noter qu'un tel modèle est compatible avec les données existantes et les modèles théoriques proposés dans d'autres maladies mettant en jeu le système immunitaire.

### **D-Facteurs génétiques.**

Ils représentent un autre axe de recherche épidémiologique. En effet, on dispose aussi de solides arguments prouvant le rôle des facteurs liés au patrimoine de l'individu dans le développement de la maladie.

**1- La race:** on constate que certaines races sont "protégées". C'est le cas en particulier des populations noires (21) et asiatiques.

**2- Le sexe:** il existe une prépondérance féminine avec une proportion de 2 femmes atteintes pour 1 homme.

**3-Cas familiaux:** indépendamment du sexe, le risque relatif de SEP augmente chez un individu ayant un parent du premier degré atteint (22). Ainsi, ce risque atteint 10 à 20 fois celui de la population générale. De plus, l'étude de couples de jumeaux montre que l'atteinte des deux jumeaux est un peu plus fréquente chez les monozygotes (20 à 35 %) que chez les dizygotes (2 à 20 %) (23) (24). Cependant, même si le risque est plus élevé chez les monozygotes, la fréquence d'atteinte des deux jumeaux reste malgré tout assez faible et permet donc d'écarter l'hypothèse de transmission de la maladie sur le mode autosomique dominant. Actuellement, (de façon encore hypothétique) on retient plutôt un modèle d'hérédité multifactorielle (25).

#### 4- Le système HLA.

Cette prédisposition familiale ne semble pas liée à une transmission génétique de la maladie mais manifeste plutôt l'hérédité d'un certain type de réaction immunitaire à l'agent pathogène mettant en jeu en particulier le système HLA. Ce système, porté par le chromosome 6, est composé d'une série de gènes qui codent pour des antigènes permettant la différenciation individuelle du point de vue immunologique. *Les antigènes de classe I (HLA-A, -B, -C) sont présents sur toutes les cellules de l'organisme, alors que les antigènes de classe II (HLA-DR, -DQ, -DP) le sont sur les cellules impliquées dans les réponses immunitaires.* Certains antigènes du système HLA semblent associés à la SEP, avec toutefois des différences selon les ethnies (26). Ainsi, dans la race blanche, une relation avec les antigènes HLA-A3 et HLA-B7 a initialement été démontrée; plus récemment une association plus significative a été constatée avec les antigènes HLA-DR2 et HLA-DQw1 (27). Dans d'autres populations des antigènes différents sont mis en cause: HLA-DR4 chez les méditerranéens, -DRw53 chez les arabes, -DQw6 chez les japonais.

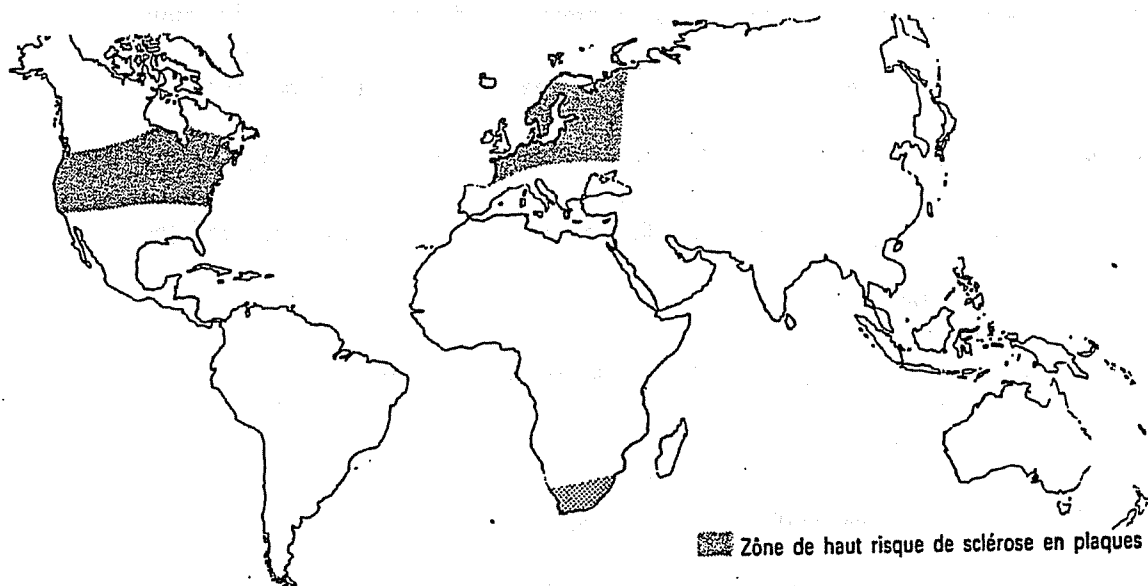
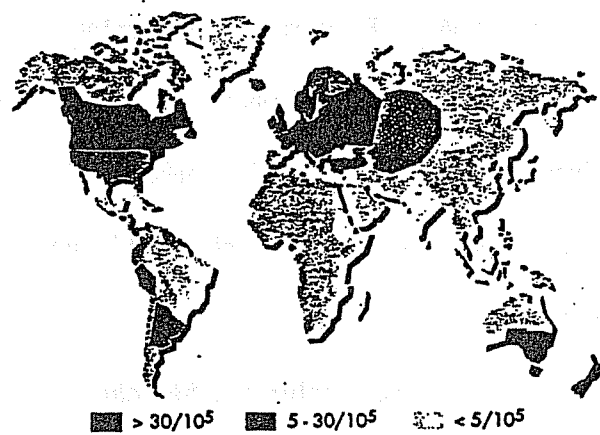
De plus, des études récentes mettent en cause des marqueurs immunologiques qui pourraient être liés au risque de SEP, différents de ceux du système HLA. Ce serait notamment le cas de marqueurs des immunoglobulines: le système Gm (porté par le chromosome 14, et qui code pour les antigènes portés par la partie constante des immunoglobulines G), et le système Km (porté par le chromosome 2) (28).

Cependant, quelle que soit l'importance de l'association entre la SEP et ces marqueurs génétiques, aucune liaison constante n'a été retrouvée chez tous les individus atteints de SEP. Ces marqueurs sont également fréquents chez les sujets sains; ils ne suffisent donc pas en eux-même à déclencher la maladie.

## **E- Conclusion.**

A travers ces quelques pages, on peut constater que, malgré les progrès de l'épidémiologie, les connaissances dans ce domaine sont encore insuffisantes pour élucider à elles seules l'origine de la SEP. Les nouvelles techniques de génétique moléculaire permettront peut-être de comprendre certains aspects de la susceptibilité génétique de la maladie. Cependant, en analysant les données épidémiologiques, génétiques et cliniques, il apparaît que la SEP est une maladie hétérogène et multifactorielle.

**Figure 1: Prévalence mondiale de la SEP.**



**Figure 2: Zones géographiques à haut risque de SEP.**

## **II- PHYSIOPATHOLOGIE.**

### **A-Rappel anatomique.**

#### **1-Le système nerveux central.**

Il se compose de l'ensemble des structures nerveuses enfermées dans les étuis osseux que sont le crâne et les vertèbres. Dans sa partie intracrânienne, appelée encéphale, on peut distinguer le cerveau divisé en deux hémisphères, le tronc cérébral et le cervelet (fig.3). La partie intrarachidienne est constituée par la moelle épinière (fig.4).

Les racines nerveuses qui quittent ou abordent la moelle épinière constituent le système nerveux périphérique.

#### **a) Les neurones, la substance blanche, la substance grise.**

Le système nerveux central (SNC) est formé par de très nombreuses (12 à 15 milliards) *cellules nerveuses* ou *neurones*, agencés et articulés entre eux de façon à réaliser de multiples circuits.

*Le neurone est l'unité anatomo-fonctionnelle du système nerveux.*

*Il est constitué* (fig.5 et 6) d'un corps cellulaire d'où partent des prolongements de deux types:

- Les dendrites, très courts, formant un réseau d'antennes autour du corps cellulaire,
- L'axone, souvent très long, assurant au neurone un contact avec des neurones voisins mais aussi très éloignés. L'axone est généralement entouré d'une gaine constituée d'une substance lipidique, la myéline. Cette gaine n'est pas continue, mais interrompue à intervalles réguliers appelés les noeuds de Ranvier (fig.7), ce qui permet de distinguer sur l'axone des portions nodales au niveau du noeud, et internodales entre deux noeuds.

*Le neurone est responsable de la réception, de l'intégration, de la conduction et de la transmission des messages nerveux (ou influx nerveux).*

- Le corps cellulaire reçoit les messages directement ou via les dendrites.
- L'influx nerveux élaboré au niveau de la membrane cellulaire n'a qu'un sens de progression par l'axone, seule expansion neuronofuge.

Cet axone peut conduire l'influx vers un ou des quantités d'autres neurones. Le passage de l'influx d'un neurone au corps cellulaire, ou aux dendrites voire dans certains cas à l'axone, d'un autre neurone se fait par l'intermédiaire de la synapse et utilise une substance intermédiaire appelée médiateur.

***La gaine de myéline possède deux rôles:***

=> Un rôle nutritif car elle est en rapport avec le tissu de soutien, l'oligodendrogliose (cf p17).

=> Un rôle capital dans les phénomènes de conduction de l'influx nerveux. En effet, en raison de la forte résistance de la myéline, les courants locaux sont de trop faible intensité pour déclencher un potentiel d'action au niveau de la gaine, l'influx nerveux progresse donc comme s'il sautait d'un noeud à l'autre. C'est ce que l'on appelle la conduction saltatoire. Si la gaine de myéline vient à être lésée, la focalisation des canaux sodium n'existe plus, la conduction s'en trouve ralentie et il existe des phénomènes de dispersion de l'influx. A un stade extrême, la conduction peut être bloquée (fig. 7bis).

Lorsqu'une lésion détruit la myéline et l'axone: L'axone subit d'abord un phénomène de dégénérescence de toute sa portion d'aval (par rapport au sens de l'influx), puis, il y a une repousse de l'axone. Ce phénomène dit de "dégénérescence wallérienne" est particulier aux nerfs du système nerveux périphérique et peu connu au niveau du système nerveux central.

Lorsque seule la myéline est lésée, il n'y a pas d'altération de l'axone lui-même qui peut rester plus ou moins opérationnel. La myéline détruite est intégrée par le tissu de soutien, ce qui peut aboutir à des phénomènes de sclérose.

Les lésions observées dans le cadre de la SEP au niveau de la myéline laissent libre le potentiel de fonctionnement du neurone, et intéressent uniquement les phénomènes de conduction nerveuse.

### ***On distingue la substance blanche et la substance grise.***

Les corps cellulaires et les dendrites des neurones se groupent pour former la substance grise qui est située en profondeur sur toute la hauteur de la moelle épinière et du tronc cérébral, et en surface du cerveau et du cervelet (où elle constitue le cortex cérébral et le cortex cérébelleux). Par contre, les axones entourés de leur gaine de myéline se rassemblent en faisceaux pour former la substance blanche. Elle est située en périphérie de la moelle et du tronc cérébral, et en profondeur (entre les noyaux profonds de substance grise et le cortex) au niveau du cerveau et du cervelet (fig.4).

### **b) Les autres composants du SNC.**

Outre les neurones, il existe dans le système nerveux, un autre réseau de cellules auquel on attribue un rôle de plus en plus important: la glie.

La glie est un système de liaison (fig.8) qui comprend essentiellement trois types de cellules:

- **Les astrocytes**: dix fois plus nombreux que les neurones, ils créent un second réseau reliant les artères qui irriguent le cerveau, les neurones et le liquide céphalo-rachidien. Ces cellules représentent donc un “carrefour” vital pour les neurones.

- **Les oligodendrocytes**: ce sont des cellules beaucoup plus petites, assurant la formation et le maintien de la myéline. Les oligodendrocytes sont des cellules possédant des prolongements membranaires qui s’enroulent autour des axones. Ce sont ces prolongements qui, à la suite d’un certain nombre de remaniements physico-chimiques, constituent les gaines de myéline des axones. Chaque oligodendrocyte est ainsi responsable de plusieurs gaines de myéline. Sur des coupes regardées au microscope électronique, la myéline présente une structure lamellaire spiralée qui témoigne de son origine (fig.9).

- **La microglie**: ce sont d’innombrables petites cellules de la taille d’un globule blanc. Elles semblent, malheureusement, être les transporteurs possibles de divers virus (en particulier du virus du Sida).



Par ailleurs, le système nerveux central comprend les vaisseaux sanguins qui apportent oxygène et sucre nécessaires à la vie et à l'activité du tissu nerveux.

## **2- Le liquide céphalo-rachidien (fig.10).**

A l'intérieur et autour du système nerveux, circule un liquide, clair comme de l'eau pure à l'état normal: le liquide céphalo-rachidien (LCR). On le considère comme le "milieu intérieur" du système nerveux. Sécrété sans interruption au niveau des plexus choroïdes des ventricules latéraux, il passe dans le troisième puis dans le quatrième ventricule (donc au cœur même du SNC) avant de sortir, par plusieurs orifices, à la périphérie du tronc cérébral, puis il arrive dans la moelle épinière. Son parcours le conduit ainsi dans une sorte de poche située à la base inférieure de la moelle épinière, là où de nombreux nerfs partent dans toutes les directions, formant un enchevêtrement appelé la "queue de cheval". Confronté à ce cul-de-sac, le LCR remonte alors vers le tronc cérébral puis vers les espaces situées autour du cerveau et, finalement, est résorbé au sommet du cerveau par les villosités sous-arachnoïdiennes et les granulations de Pacchioni d'où il passe dans le système veineux. Toute maladie infectieuse ou inflammatoire modifie de façon caractéristique le LCR, son étude est donc un temps essentiel du diagnostic de la SEP notamment.

Figure 3: Schéma d'une coupe  
de crâne.

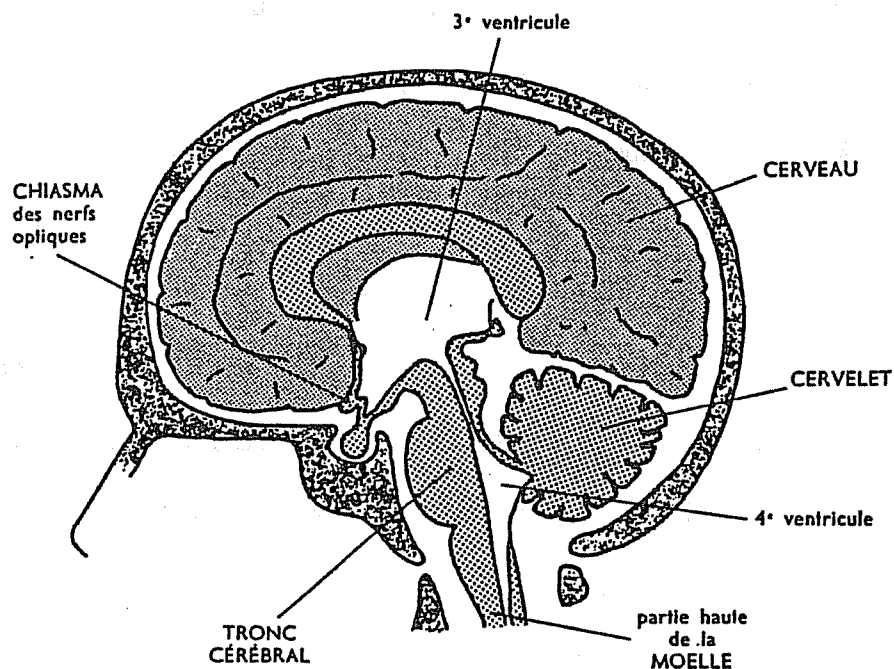
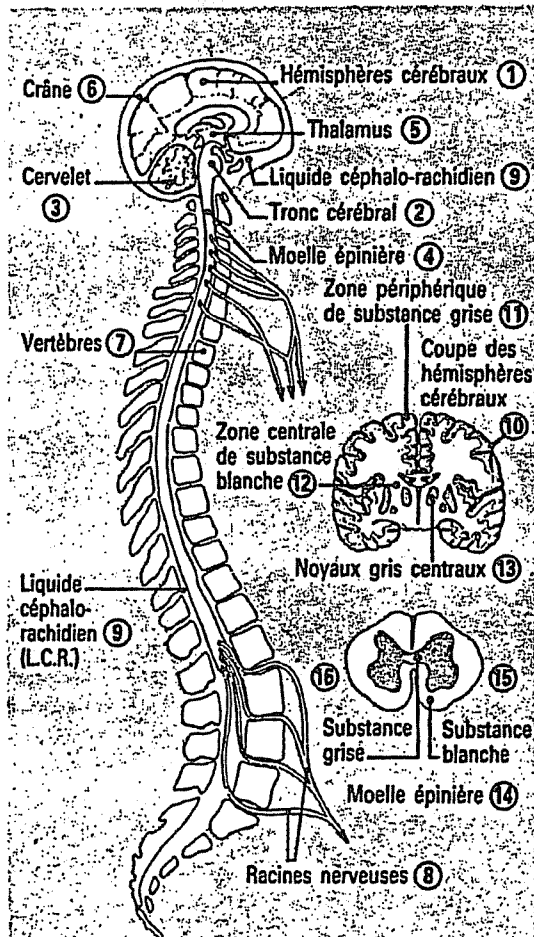


Figure 4: Schéma du SNC.



**Figure 5: Schéma d'une cellule nerveuse.**

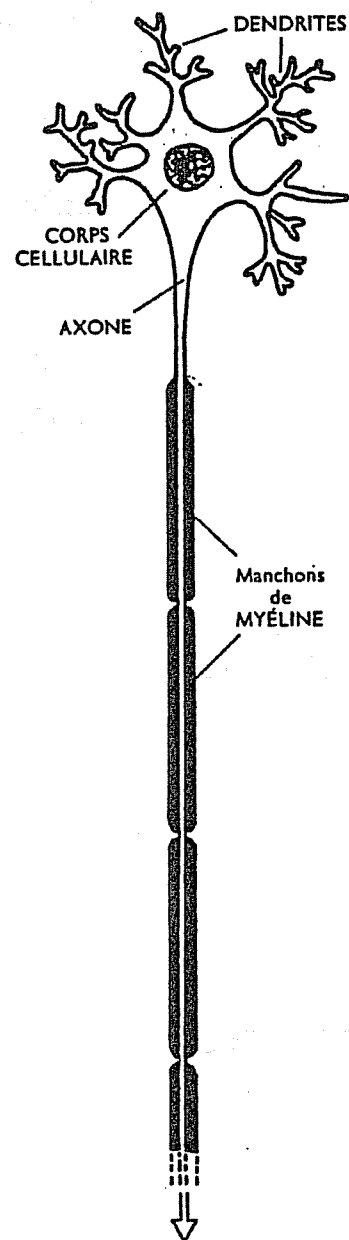


Figure 6: Un neurone et sa gaine de myéline.

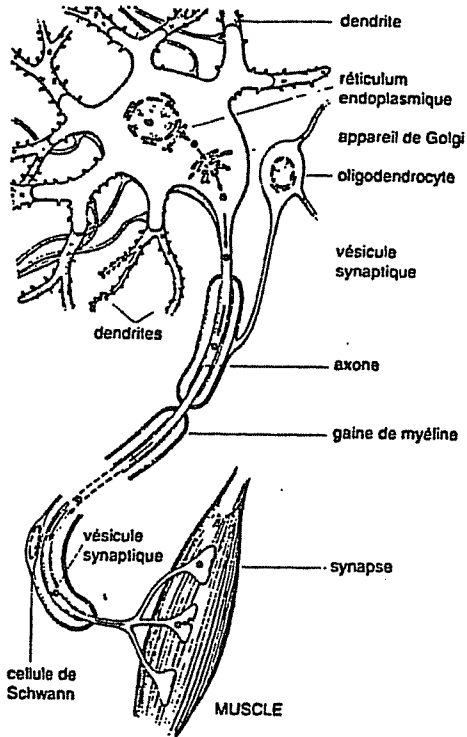


Figure 7: Le neurone.

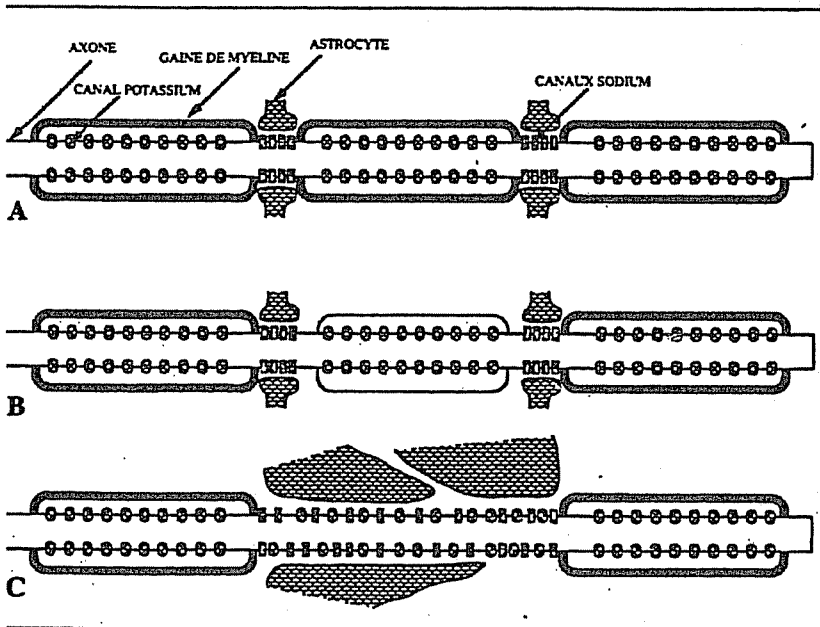
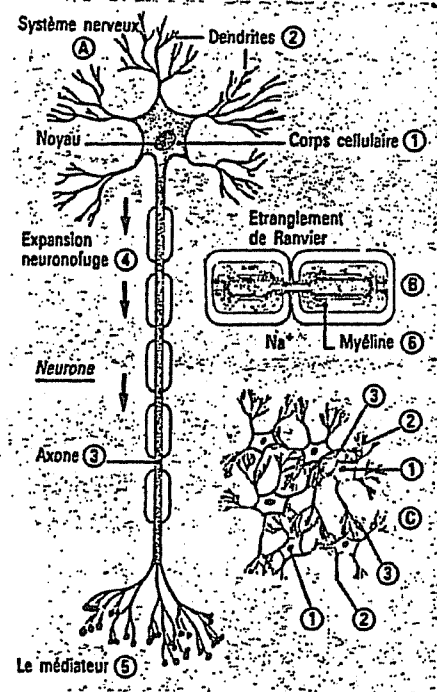


Figure 7 bis: La conduction nerveuse dans les fibres.

- Fibre nerveuse myélinisée normale.

différentes structures axonales et myéliniques sont figurées sur ce diagramme. On identifie notamment les gaines de myéline, les prolongements astrocytaires au niveau des nœuds de Ranvier, les canaux sodium concentrés dans la région nodale, les canaux potassium le segment internodal, "cachés" sous la myéline.

Fibre démyélinisée.

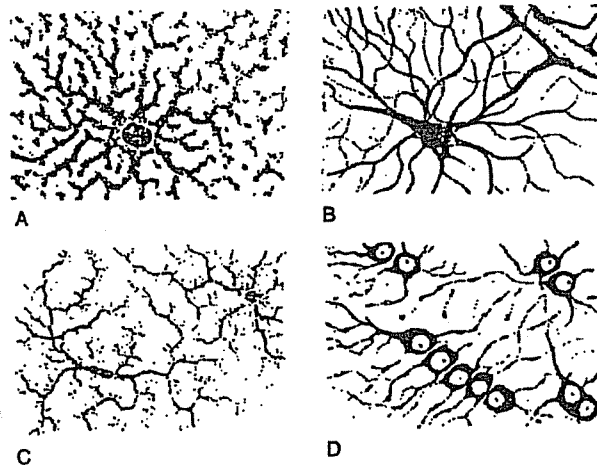
l'absence de la myéline (au centre) dégrade la membrane (chute de la résistance électrique) et démasque les canaux potassium. La conduction est fréquemment bloquée.

distance on observe :

• prolifération astrocytaire :

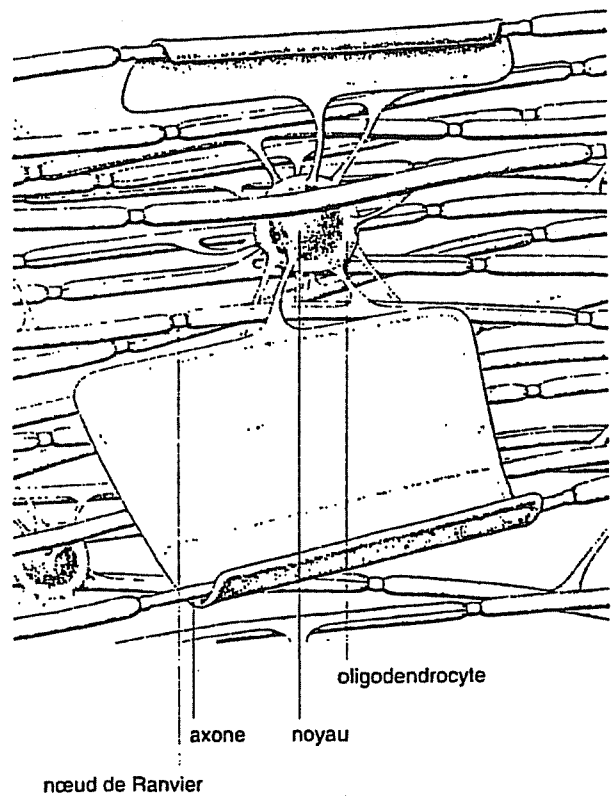
la redistribution des ions sodium et potassium autorisant une conduction continue, moins rapide et moins sûre, les canaux sodium pouvant s'opposer à l'effet électrique de l'ouverture des canaux sodium.

A, astrocyte protoplasmique ; B, astrocyte fibreux ;  
C, microglie ; D, oligodendrocytes.  
(D'après Del Rio Hortega.)



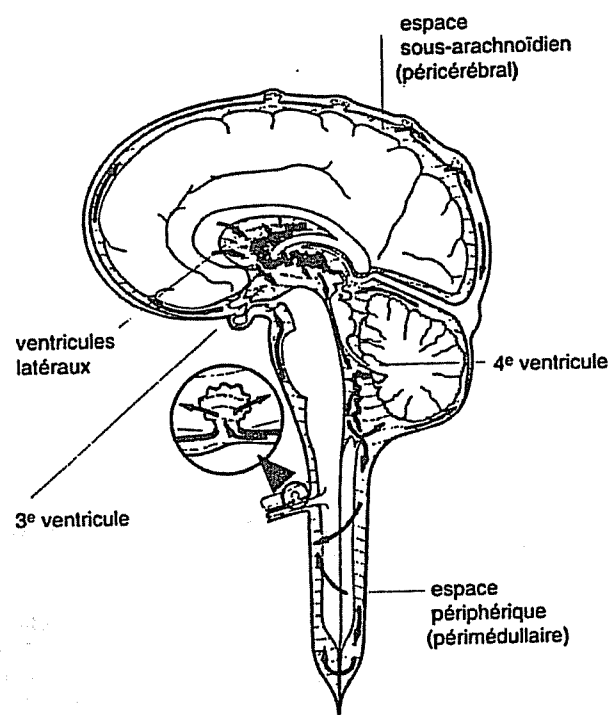
**Figure 8: Les cellules de la glie.**

Un oligodendrocyte est responsable, par ses prolongements, de plusieurs gaines de myéline, chacune enroulée autour d'un axone.



**Figure 9: Oligodendrocytes et gaine de myéline.**

**Figure 10: Circulation du LCR.**



## **B-Description des lésions.**

Si la cause de la maladie n'est toujours pas identifiée de façon précise, ses lésions, couramment désignées par le terme de "plaques", ont une structure, une évolution et une topographie actuellement bien connues. Les lésions spécifiques siègent au niveau de la substance blanche du système nerveux central (cerveau, tronc cérébral, cervelet, moelle épinière) et épargnent classiquement le système nerveux périphérique. Elles apparaissent comme des zones grisâtres, dépolies, à la surface de la substance blanche, et correspondent chacune à un foyer de démyélinisation (29) (30).

### **1- Histoire naturelle d'une plaque.**

Tout d'abord, il faut rappeler que le terme de "plaque" est dû à ce que les lésions sont habituellement observées sur des coupes du système nerveux, mais cela traduit mal la réalité: en effet, les lésions se développent dans les 3 dimensions de l'espace et forment non pas des plaques, mais des foyers arrondis, ovalaires, ou très irréguliers, bosselés d'excroissances.

La reconstitution de l'histoire naturelle d'une de ces "plaques" permet de constater une suite d'évènements bien définis (31).

#### **a) Désintégration des gaines de myéline avec respect des axones.**

La lésion initiale frappe certainement les oligodendrocytes qui disparaissent précocement des foyers lésionnels. Ceci a pour conséquence la désintégration des gaines de myéline que les oligodendrocytes forment et qu'ils tiennent sous leur dépendance métabolique. La myéline se présente normalement sous forme de manchons allongés, réguliers, bien visibles par des colorations spéciales sur les coupes de substance blanche. Dans les lésions de SEP, elle se boursoufle, se déforme "en chapelet", se désintègre et se résout en fragments arrondis, globuleux, qui peuvent pendant un certain temps, rester disposés en chaîne marquant l'emplacement de la gaine dont ils constituent les débris. Ces fragments de myéline se dégradent de leur état initial de graisses complexes en corps plus simples sous forme de globules graisseux

libres situés au voisinage des axones adjacents bien conservés. La préservation des axones, en dépit de la disparition de leur gaine myélinique, constitue un point essentiel dans la physiologie de la maladie; c'est ce que l'on appelle la "dissociation myéline-axonale". Elle permet ainsi de comprendre l'évolution clinique, par poussées régressives, de la maladie. En effet, la conduction des messages nerveux est perturbée au niveau des axones pendant la phase aiguë initiale. Mais, le respect de l'intégrité anatomique des axones leur permet de recouvrer leur fonction lorsque le processus actif s'arrête. Cependant, un certain nombre d'axones subissent, malgré tout, des lésions irréparables et le nombre d'axones détruits s'accroît au fur et à mesure que les plaques se multiplient, ce qui explique que les poussées puissent laisser des séquelles. Le maintien de la continuité des axones protège de la dégénérescence wallérienne la partie distale des fibres qui traversent la plaque.

**b) Elimination des débris myéliniques par les macrophages (fig.11).**

Elle n'est en rien spécifique à la SEP. Dès les premiers temps de la désintégration myélinique, des macrophages (dérivés des monocytes sanguins) affluent et se rassemblent sur les lieux du processus pathologique. Là, ils englobent les globules graisseux puis se dirigent vers les vaisseaux sanguins autour desquels ils s'accumulent avant de se déverser dans le torrent circulatoire. Ainsi, dans les lésions anciennes, les débris myéliniques ont complètement disparu, mais des macrophages peuvent encore se trouver en périphérie des plaques.

**c) Apparition d'infiltrats inflammatoires autour des vaisseaux.**

Dans les plaques récentes, des infiltrats cellulaires composés de lymphocytes et de plasmocytes entourent les vaisseaux. Cette "réaction inflammatoire" ne se voit plus dans les plaques anciennes. Elle peut être tenue pour secondaire à la désintégration des plaques, mais elle peut aussi représenter un argument en faveur de la nature immunologique de la maladie, les lymphocytes et plasmocytes étant dans ce cas responsables de la démyélinisation et non plus secondaire à elle.



La nature des cellules composant les infiltrats varie en fonction des lésions (32).

Il s'agit essentiellement de lymphocytes T porteurs de l'antigène CD3+. Les cellules CD4+ (T auxiliaires) sont surtout présentes en périphérie des plaques actives et au sein du parenchyme normal, à la différence des cellules CD8+ qui prédominent dans les infiltrats périvasculaires. Les lymphocytes T CD4+ CD45+ (inducteurs de cellules suppressives) sont exceptionnellement observés. Les lymphocytes présents expriment le récepteur de l'interleukine-2 (IL-2) témoignant de leur état d'activation. Des macrophages chargés de débris myéliniques ainsi que des plasmocytes et des cellules sécrétant diverses interleukines (IL-1, IL-2, TNF  $\alpha$ ) sont également observés au sein des lésions (fig.12) (59) (60). Très habituellement et de manière transitoire, ces phénomènes inflammatoires sont générateurs d'oedème. Ils peuvent ainsi majorer, pendant un temps la lésion, et surtout ses conséquences physiologiques, donc cliniques et fonctionnelles. C'est pourquoi certains traitements (corticoïdes) sont utilisés pour tenter d'agir sur cet oedème transitoire, et ainsi améliorer la fonction du neurone et permettre une régression des signes cliniques.

#### **d) Réaction des astrocytes.**

Si le caractère primitif ou secondaire de la réaction lympho-plasmocytaire peut se discuter, la réaction des astrocytes est, sans aucun doute, une conséquence non spécifique de la désintégration de la myéline. Cette réaction astrocytaire se manifeste très précocement, dès le début de l'élimination des débris myéliniques par les macrophages. Elle se caractérise par la prolifération des astrocytes, ainsi que par une augmentation de leur taille et un développement considérable de leurs prolongements fibrillaires. Cette réaction astrocytaire ou "gliose", finit par constituer au niveau de la plaque un enchevêtrement de prolongements fibrillaires qui lui donne sa consistance ferme (d'où le terme de "sclérose"). Des molécules HLA de classe II sont détectées sur les astrocytes et les cellules endothéliales activées qui, physiologiquement, expriment peu ces molécules (44). En périphérie de la plaque, il est tout à fait caractéristique de

voir persister un “rempart” ou “mur” glial formé par les corps cellulaires d’astrocytes gonflés, conférant à la plaque une délimitation nette. Ainsi, se réalise une sorte de “cicatrisation” du foyer lésionnel qui ne contient plus alors que des axones, entièrement dépouillés de leur myéline, au sein d’un réseau dense de prolongements astrocytaires intriqués (fig.13 et 14).

#### **e) Mode d’extension de la “plaque”.**

La lésion débute dans la substance blanche très souvent autour d’une veine. Puis la plaque tend à s’accroître excentriquement par sa périphérie, en gagnant de proche en proche dans le tissu nerveux, tout en conservant des limites nettes si bien que les plaques paraissent “taillées à l’emporte-pièce”. L’évolution de la maladie par poussées, se marque par l’apparition de nouvelles plaques; ainsi la multiplicité des foyers lésionnels est un caractère fondamental de la SEP. Mais elle se caractérise également par la “réactivation” de foyers plus anciens, ayant pu demeurer quiescents durant une longue période ou étant initialement le siège d’une activité lésionnelle très réduite. Ainsi, les plaques disséminées sans ordre, sont toujours plus nombreuses que ne l’aurait fait soupçonner la clinique.

Les plaques sont de dimension inégale: certaines ont la taille d’une tête d’épingle, d’autres s’étendent à la majeure partie d’un hémisphère. Chaque foyer de démyélinisation évolue de façon indépendante (fig.15).

Enfin, bien que les lésions touchent essentiellement la substance blanche, il n’est pas exceptionnel qu’elles s’étendent aux gaines de myéline contenues dans la substance grise. Lorsque les plaques débordent ainsi sur la substance grise, on constate que, comme les axones, les corps cellulaires des neurones sont en général remarquablement préservés.

#### **f) Remyélinisation.**

Si les oligodendrocytes producteurs de myéline se raréfient au sein même du foyer de démyélinisation, des études récentes ont montré qu’ils étaient toujours présents et même se multipliaient au voisinage des lésions (33). Ainsi, les éléments de production de myéline n’étant

pas détruits, ils pourraient intervenir pour tenter une remyélinisation. Cependant, d'un cas à l'autre, la perte d'oligodendrocytes est très variable, allant de la préservation presque totale à la destruction quasi complète. Les marqueurs de prolifération montrent, dans les plaques actives, la présence d'oligodendrocytes capables de se diviser et la raréfaction de ceux-ci dans les lésions chroniques.

Ainsi, de nombreux arguments laissent supposer qu'une reconstruction de la myéline est théoriquement possible:

- En de nombreuses circonstances (traumatismes crâniens, intoxications), la myéline est reconstruite, même après une agression importante. On peut, par exemple, détruire la myéline chez une souris en injectant diverses substances chimiques: de nouveaux oligodendrocytes apparaissent alors et une remyélinisation se produit. Ces nouveaux oligodendrocytes proviennent de la division des oligodendrocytes qui existaient avant l'agression et apparaissent parfois très rapidement, quelques jours seulement après l'agression.

- Il suffit qu'une très mince couche de myéline soit reconstituée pour que les fibres nerveuses puissent fonctionner normalement (il suffit de moins de 10% de l'épaisseur de la gaine de myéline normale).

Mais dans la SEP, pour moins de un malade sur cinq, la maladie s'accompagne d'une bonne reconstruction de la myéline: ce sont les formes dites bénignes. On doit donc supposer, si on admet la persistance des cellules fabriquant la myéline, qu'il existe pour les autres malades un "blocage", plus ou moins important mais toujours présent, de cette reconstruction. Ainsi, cette remyélinisation aléatoire pourrait expliquer les modes évolutifs si différents dans la maladie (34).

**g) En conclusion.**

Ainsi, en neuropathologie, *la SEP apparaît comme un processus*

*=>entraînant la destruction des gaines de myéline mais respectant largement les axones,*

*=>donnant lieu à une réaction inflammatoire et à une intense réaction astrocytaire,*

*=>évoluant par poussées en de multiples foyers aux contours nets qui s'accroissent par leur périphérie (37).*

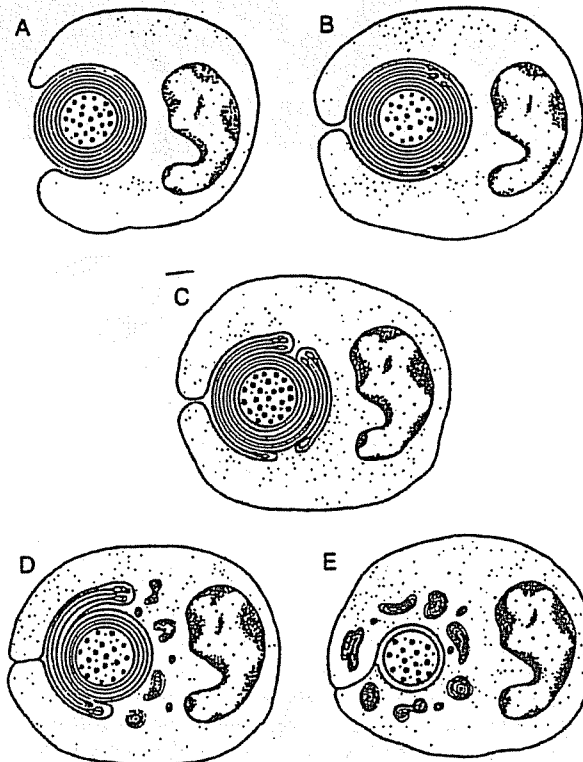
De plus, on distingue habituellement les plaques récentes "actives", caractérisées par la présence de manchons de cellules inflammatoires mononucléées généralement périveinulaires, et les plaques anciennes, chroniques "non actives", dépourvues de lymphocytes et de macrophages et sièges d'une gliose fibrillaire intense (35) (fig.16).

La démyélinisation de la SEP a les caractères d'un phénomène primitif, elle s'oppose aux démyélinisations secondaires à une nécrose tissulaire ou à une altération initiale des axones.

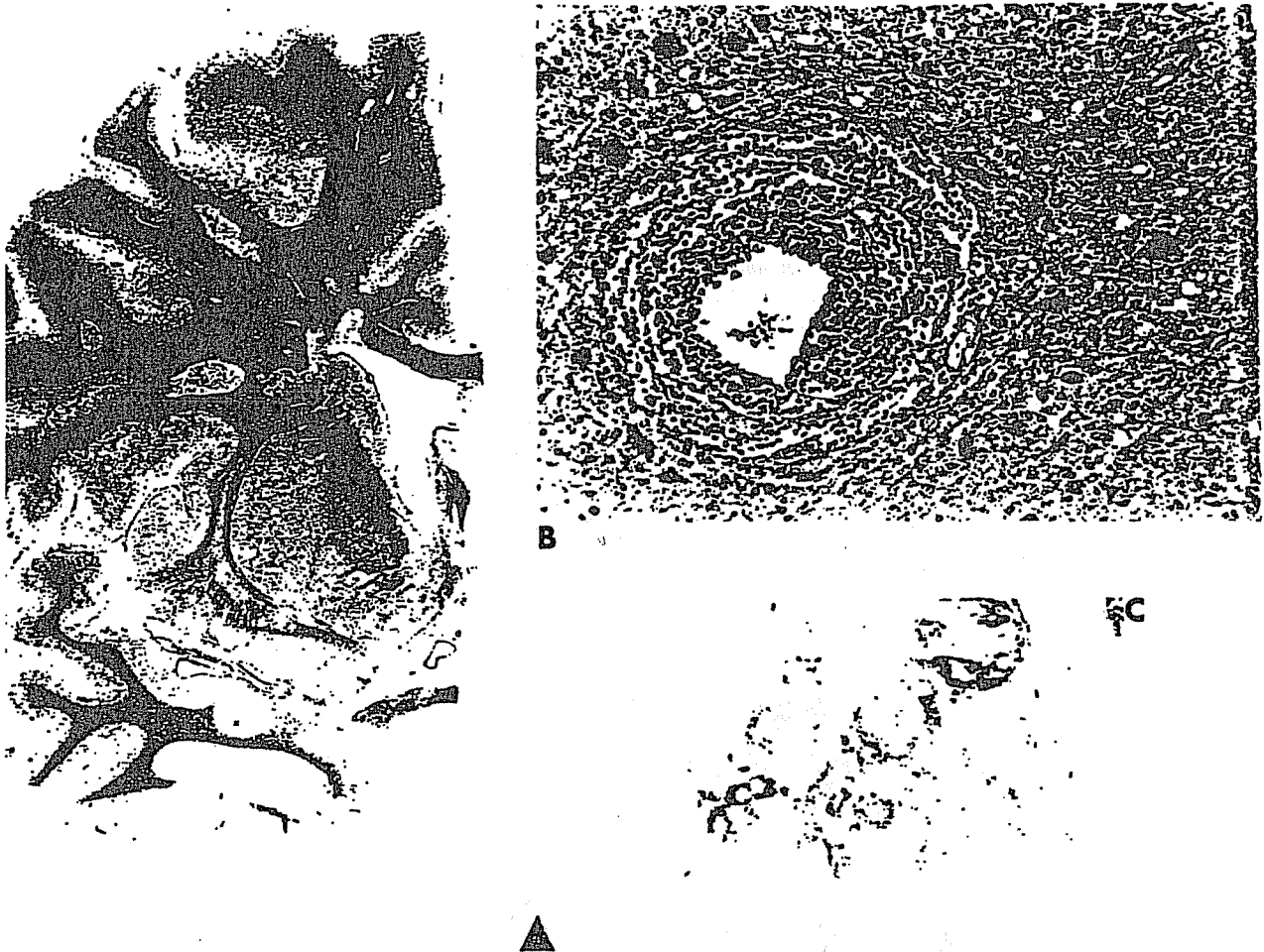
Enfin, les phénomènes initiaux de la formation d'une zone de sclérose en plaques peuvent être analysés sur le modèle de l'encéphalite allergique expérimentale (EAE). Sur ce modèle, on a pu mettre en évidence (par l'imagerie par résonance magnétique: IRM) des phénomènes de rupture de la barrière hémato-encéphalique extrêmement précoces précédant nettement le survenue de la démyélinisation (61) (62). Cette rupture de la barrière entraîne une extravasation d'eau perçue par l'IRM et de cellules immunocompétentes, phénomène ayant pour conséquence la création de plages de destruction de la myéline selon un mécanisme encore mal connu (36). La rupture de la barrière hémato-méningée et l'extravasation qui en résulte s'accordent bien avec la présence d'une veinule au centre des zones de démyélinisation.

**Figure 11: Phagocytose progressive d'une gaine de myéline.**

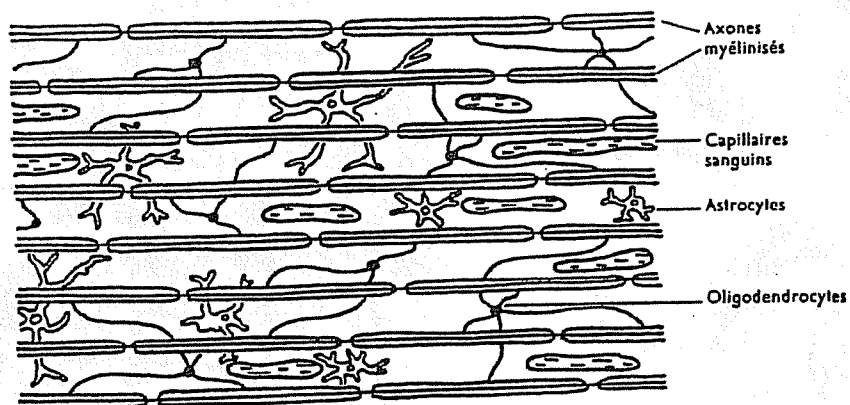
L'axone myélinisé est d'abord entouré par un monocyte (A). La destruction de la myéline commence (B) en présence des cellules "sensibilisées". Des vésicules apparaissent, puis la gaine se dissocie (C), tandis que des débris (D), en particulier lipidiques, sont visibles à l'intérieur de la cellule. Finalement, l'axone est complètement dénudé (E) et donc vulnérable.



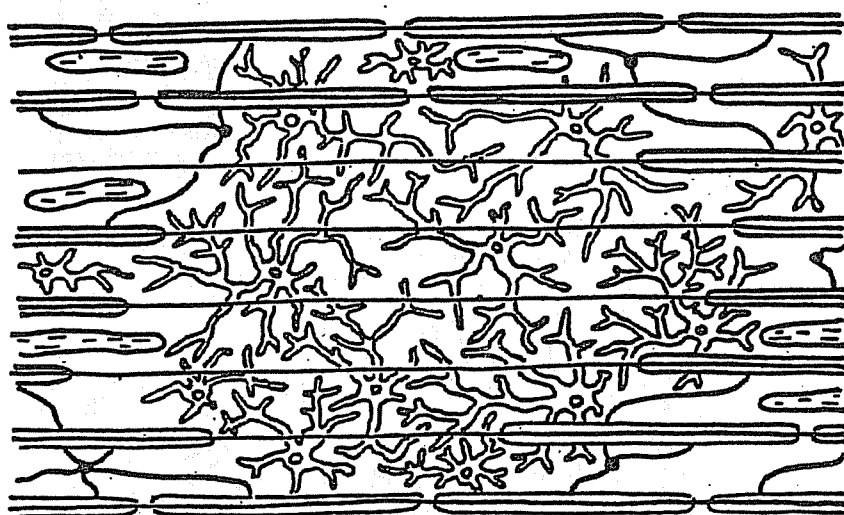
**Figure 12: Aspects anatomopathologiques de la SEP.**



- A. Hémisphère cérébral droit : multiples plaques à prédominance périventriculaire (coloration de Loyez).  
 B. Infiltrat lymphomonocytaire périvasculaire au sein d'une plaque récente (hématoxyne-éosine x 120)  
 (clichés aimablement fournis par le Dr F. Chapon, service de neuropathologie du CHU de Caen).  
 C. Étude immunohistochimique mettant en évidence la production de  $TNF\ \alpha$  au sein des lésions. Cellules endothéliales et macrophagiques au sein d'un infiltrat périvasculaire marquées positivement par un anticorps polyclonal anti- $TNF\ \alpha$ . Les cellules marquées apparaissent grises (révélation DAB nickel). Les astrocytes marqués par un anticorps monoclonal anti-GFAP apparaissent bruns (révélation DAB)



**Figure 13: Schéma de la constitution de la substance blanche.**



**Figure 14: Schéma de la constitution d'une plaque cicatrisée.**

Il ne persiste plus que des axones ayant perdu leur myéline et de très nombreux astrocytes.

**Figures 15: Différentes lésions de la SEP.**

**A:** Hémisphère cérébral : multiples lésions de démyélinisation à bord net, notamment le pôle antérieur et la région temporo-pariétale. La présence d'une cavité dans le corps callosal, l'atrophie et la dilatation ventriculaire sont visibles. Celloïdine, technique de Loyez colorant en noir la myéline (grandissement : X 1,4).



**B:** Hémisphère cérébral : de larges plaques de démyélinisation concentriques (de type Balo) sont visibles dans la substance blanche de la région du carrefour. Celloïdine, technique de Loyez colorant en noir la myéline (grandissement : X 1,4).



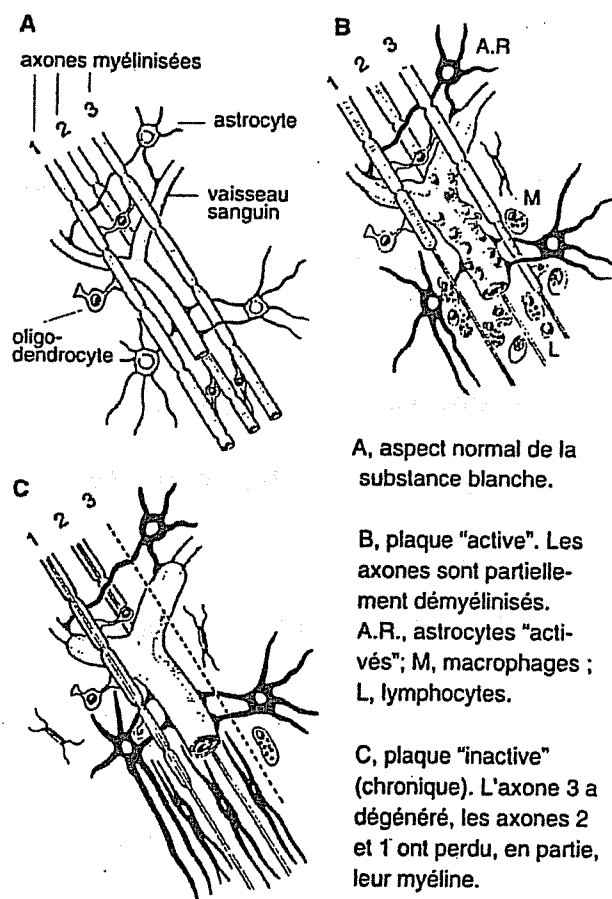
**C:** Quatre niveaux de moelle comportant de multiples plaques de très grande taille. L'une d'entre elles intéresse pratiquement toute la section médullaire. Celloïdine, technique de Loyez colorant en noir la myéline (grandissement : X 3,1).



**D:** Centre d'une plaque imprégnée par l'argentation de Bodian. De nombreux axones sont visibles (grandissement : X 200).



**Figure 16: Evolution des lésions au cours de la SEP.**



## **2- Localisations préférentielles des "plaques".**

La multiplicité des foyers lésionnels est donc un caractère fondamental de la SEP. Bien que toutes les régions du système nerveux central puissent être atteintes, les plaques siègent préférentiellement dans certains endroits (31).

**=> *Au niveau des formations optiques (fig.17).***

Elles comprennent le nerf optique, le chiasma et les bandelettes optiques et sont touchées avec une grande prédilection. Certains auteurs considèrent même qu'il n'existe pas de SEP qui, à un moment ou un autre de son évolution, n'atteigne les formations optiques

**=> *Au niveau du cerveau (fig.18).***

Les régions périventriculaires sont les plus touchées, notamment en arrière, autour des cornes occipitales où les plaques prennent souvent une grande extension. Mais les zones de substance blanche situées sous la surface du cortex cérébral sont aussi fréquemment concernées

**=> *Dans le tronc cérébral (fig.19).***

Les régions périventriculaires sont les plus affectées, soit au niveau des pédoncules cérébelleux, du plancher du IV<sup>ème</sup> ventricule et des noyaux d'origine de la plupart des nerfs crâniens

**=> *Dans le cervelet.***

Les plaques siègent le plus souvent dans la substance blanche située dans la région des noyaux dentelés.

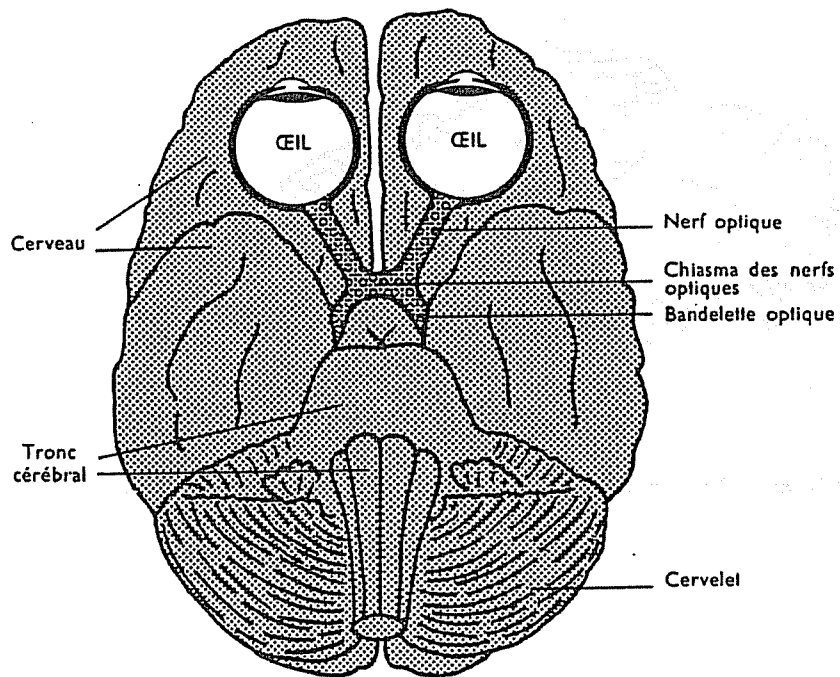
**=> *La moelle épinière (fig.20).***

Elle est très fréquemment atteinte et touchée sans systématisation, d'une façon souvent extensive.

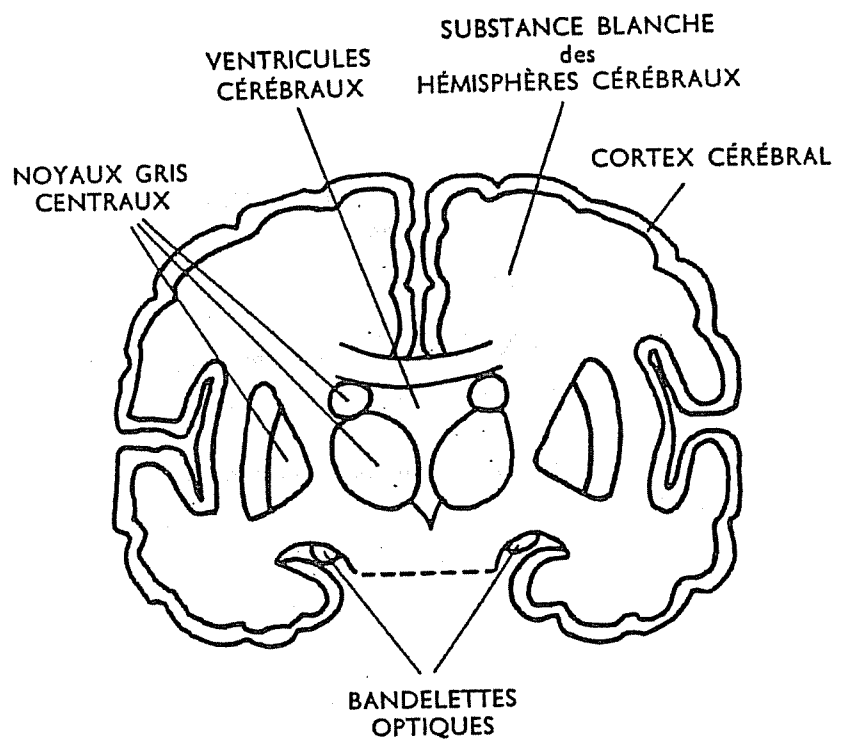
Les plaques de dimension moyenne siègent dans les cordons de substance blanche et présentent souvent une forme triangulaire à base externe. Lorsqu'elles s'étendent, elles intéressent indistinctement la substance blanche et la substance grise des cornes antérieures et postérieures.

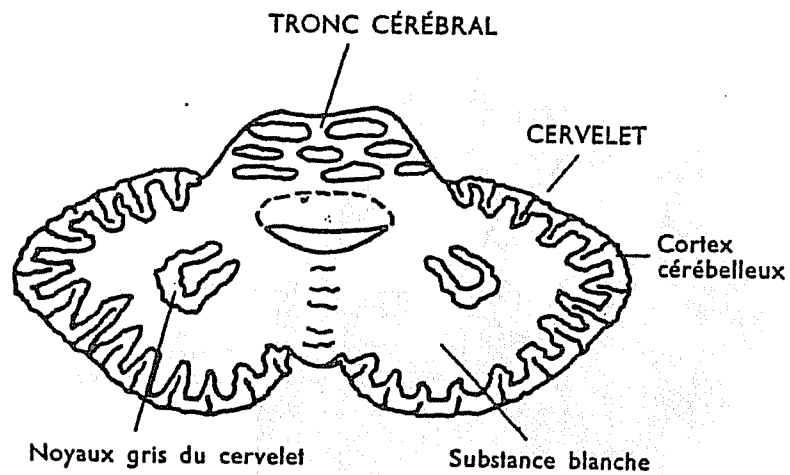
Enfin, il n'est pas rare qu'une plaque occupe toute la surface de section transversale de la moelle

**Figure 17: Les formations optiques à la face inférieure du cerveau.**

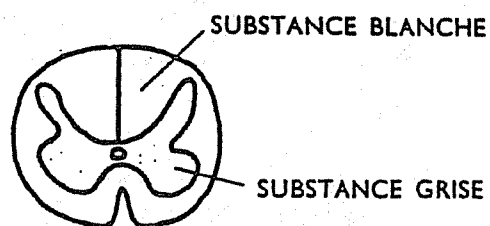


**Figure 18: Schéma d'une coupe frontale de cerveau.**





**Figure 19: Schéma d'une coupe horizontale du tronc cérébral et du cervelet.**



**Figure 20: Schéma d'une coupe horizontale de moëlle épinière.**

### 3- Conséquences des lésions.

A l'échelon du neurone, la perte du manchon myélinique a deux conséquences:

-d'abord, le ralentissement , voire le blocage, de l'influx nerveux qui utilise habituellement la gaine de myéline pour sa propagation.

-d'autre part, une dispersion des influx en raison de la perte de l'effet isolant que possède normalement une gaine de bonne qualité (fig.21 et 7 bis).

Ainsi, trois phénomènes neurophysiologiques peuvent être créés lors de la destruction de la myéline (36):

=> **Le bloc de conduction** : il peut être observé même lorsque la myéline n'est pas totalement détruite. Il s'explique d'une part par la diminution de la résistance électrique membranaire du fait de la destruction de l'isolant électrique qu'est la myéline, et d'autre part par les variations de calibre du segment de la fibre démyélinisée du fait de l'oedème. Sur certaines fibres démyélinisées, le bloc de conduction est permanent, ce qui explique la survenue de signes déficitaires. Ailleurs, il est épisodique, la fibre lésée assurant tout de même une conduction nerveuse dite continue.

=> **La conduction continue** : Elle se définit en opposition avec la conduction saltatoire des fibres myélinisées; l'axone conduisant de façon continue utilise l'ensemble de sa membrane pour générer les courants transmembranaires. Sur les fibres récemment lésées, les canaux ioniques (sodium et potassium) ont une distribution différente de celle des fibres non démyélinisées. Les canaux sodiques sont redistribués tout le long de la fibre nerveuse au lieu de se répartir au niveau des noeuds de Ranvier, ce qui provoque l'apparition d'une conduction continue. Cette conduction est, de ce fait, plus lente, peu sûre et consommatrice d'énergie. De plus, dans la conduction continue, on observe une distorsion des messages, puisqu'ils sont véhiculés à des vitesses différentes sur un ensemble de fibres qui avaient précédemment une conduction homogène.

Par ailleurs, les fibres démyélinisées sont extrêmement sensibles à l'environnement local: on observe par exemple des blocs de conduction aigus induits par l'élévation de température de

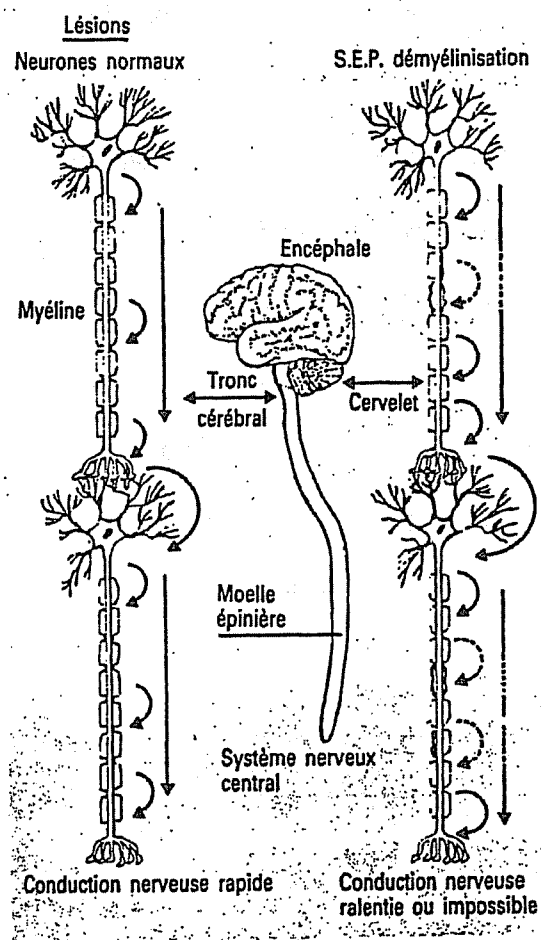
quelques dixièmes de degrés, alors que sur une fibre normale le résultat d'une élévation thermique jusqu'à une température de plus de 41°C n'est qu'une accélération de conduction. Cela s'explique par l'accélération des phénomènes moléculaires induits par l'élévation thermique; dans le cas d'une fibre normale, la conduction se fait plus vite; dans le cas d'une fibre démyélinisée, la quantité de courant passant à travers la membrane, et notamment de courant lié au sodium, est plus faible et devient insuffisante pour générer un potentiel d'action. On peut aussi entraîner un bloc de conduction sur une fibre démyélinisée par l'élévation de pH, l'élévation de potassium ou de calcium extra-cellulaires.

Ainsi, les sujets atteints de SEP sont très sensibles à la chaleur et le test du bain chaud permet, par une méthode clinique très simple, de mettre en évidence des plaques cliniquement inapparentes (123). De nombreux patients sont aggravés lors des périodes de chaleur, lors des poussées de fièvre, après une exposition solaire ou après un effort physique avec hyperthermie. De même, les périodes post-prandiales peuvent s'accompagner d'une diminution des performances neurologiques chez les malades, cela étant dû partiellement à l'acidose et partiellement à l'hyperthermie.

=> *L'éphapse* : elle est due à la perte de l'isolant électrique qui sépare normalement les fibres myéliniques. Son fonctionnement est proche de celui des synapses électriques et, en pratique, l'excitation d'une seule fibre participant à un ensemble d'éphapses peut entraîner l'excitation en bloc de tout un faisceau nerveux.

Les conséquences du blocage de l'influx nerveux à l'échelon du neurone, se répercutent sur les grandes fonctions du système nerveux central et en particulier sur les circuits intervenant dans les fonctions sensorielles, sensitives et motrices.

**Figure 21: Lésions et conduction de l'influx nerveux au cours d'une SEP.**



## **C-Etiopathogénie.**

En dépit du nombre considérable de travaux, l'étiologie de la SEP reste une énigme. Seule certitude actuelle aux vues des données épidémiologiques, le risque de développement de la maladie est soumis à la double influence de facteurs exogènes (liés à l'environnement) et endogènes (liés au patrimoine génétique individuel). De plus, il est actuellement admis que des processus immunitaires jouent un rôle déterminant dans le déroulement des phénomènes de démyélinisation. Mais, si l'immunité est un chaînon important dans le déterminisme des lésions de la SEP, elle ne fournit pas à elle seule une explication de la maladie. Il s'agit donc d'une maladie multifactorielle.

Parmi les différentes hypothèses tentant d'apporter une aide pour mieux comprendre la pathogénie de la SEP, nous verrons successivement la théorie immunologique, le modèle animal avec l'encéphalomyélite aiguë allergique, la théorie génétique et enfin l'hypothèse infectieuse.

### **1- L'hypothèse immunologique.**

En effet, on sait que la SEP est une maladie à médiation immunitaire, où de nombreux mécanismes de la réponse immune interviennent dans la création et le développement des lésions.

Tout d'abord, faisons un rappel de ce qu'est le système immunitaire.

#### **a) Rappel d'immunologie (38).**

La réponse immunitaire est un moyen de défense de l'organisme, induite par l'introduction d'une molécule étrangère appelée antigène, et qui engendre un certain nombre de réactions dont le but est globalement de neutraliser cet antigène.

#### **\*Les réponses immunitaires et les éléments intervenants.**

Il existe deux types de réponses: la réponse *humorale* et la réponse *cellulaire*. Elles sont à la fois différentes (par le type de cellules qu'elles mettent en jeu et les réactions qu'elles entraînent), mais également très proches avec de nombreux points communs, notamment un même support cellulaire appartenant à la population des lymphocytes: *lymphocytes B en cas de réponse*



*humorale et lymphocytes T en cas de réponse cellulaire.*

Ce sont en effet ces lymphocytes qui, avant toute pénétration d'un antigène donné dans l'organisme, possèdent sur leur membrane le récepteur de cet antigène. Ce récepteur est une molécule qui ne peut reconnaître, parmi une population infinie d'antigènes, que celui qui lui correspond. C'est ce que l'on appelle la *spécificité d'un récepteur pour un antigène donné*; ce récepteur est différent en fonction du type de lymphocyte. Tous les lymphocytes dotés de la propriété de reconnaissance du même antigène constituent *un clone*.

Le plus souvent, les lymphocytes ne reconnaissent pas l'antigène qui leur est propre si celui-ci ne leur est pas "présenté" par une cellule accessoire ou auxiliaire appartenant à la lignée des monocytes-macrophages. Ces cellules sont appelées CPAg ou Cellules Présentant l'Antigène.

Dès que la reconnaissance de l'antigène est faite, la réaction immunitaire est enclenchée. On parle *d'activation cellulaire par l'antigène*.

Cette activation aboutira à une réponse humorale si l'antigène est reconnu par un récepteur porté par des lymphocytes B ou à une réponse cellulaire si l'antigène est reconnu par un récepteur porté par des lymphocytes T.

- En cas de réponse immunitaire humorale, les lymphocytes B se transforment en plasmocytes qui vont synthétiser et sécréter des glycoprotéines appelées immunoglobulines ou anticorps. Parallèlement, la réaction engendre des lymphocytes B mémoires, cellules qui gardent la trace de l'antigène et qui sont mises en jeu dans la réponse immunitaire secondaire lors de la réintroduction du même antigène dans l'organisme.

- En cas de réponse immunitaire cellulaire, l'activation cellulaire (du lymphocyte T) aboutit à la génération de lymphocytes différemment spécialisés dans l'élimination de l'antigène: par exemple, certains lymphocytes sont cyto-toxiques, d'autres sécrètent de médiateurs chimiques (les lymphokines), d'autres jouent un rôle de régulateur de la réponse, et comme pour la réponse humorale, la réaction engendre aussi une population de lymphocytes T mémoires (fig.22).

### \*Déroulement de la réponse immunitaire.

En résumé, la réponse immunitaire qu'elle soit humorale ou cellulaire, se déroule en quatre étapes successives:

- *La première phase est dite d'introduction ou de reconnaissance de l'antigène:* La CPAg présente selon un mode de communication complexe, le site antigénique à son récepteur lymphocytaire. Parallèlement, la CPAg sécrète une immuno-hormone (Interleukine 1) capable de favoriser l'activité du lymphocyte.

- *La seconde phase est dite de prolifération clonale:* L'antigène déclenche la multiplication de cellules spécifiques (on parle d'activation lymphocytaire) ainsi que la sécrétion de lymphokines (dans la réponse cellulaire) et la synthèse d'immunoglobulines (dans la réponse humorale).

- *La troisième phase est dite effectrice:* c'est au cours de cette phase que s'effectue la réaction des anticorps (dans la réponse humorale) ou des cellules (dans la réponse cellulaire) spécifiques à l'antigène, ce qui aboutit en général à l'élimination de ce dernier.

- *La quatrième phase correspond à la génération de lymphocytes B ou T mémoires* dont la propriété est de recirculer dans l'attente d'une autre rencontre avec l'antigène. Dans la circulation, ces cellules mémoires sont en fait, en nombre beaucoup plus important que les cellules pré-programmées dans la reconnaissance de l'antigène, ce qui explique en partie que la réponse secondaire est plus rapide et plus performante que la réponse primaire.

### \*Régulation de la réponse immunitaire.

La réponse immunitaire nécessite un système de régulation que ce soit dans le sens d'une amplification ou d'une extinction.

Les mécanismes qui régissent cette régulation sont nombreux et peuvent être classés en trois groupes: -dégradation de l'antigène qui ne peut donc plus stimuler la réponse immunitaire.

-processus de rétro-contrôle par les anticorps formés.

-intervention de certains lymphocytes T: les T-suppresseurs et les T-helper.

#### \*Coopération cellulaire au cours de la réponse immunitaire (39).

Le développement d'une réponse immunitaire repose sur la coopération entre plusieurs types cellulaires quels que soient les effecteurs produits (anticorps ou cellules) spécifiques de l'antigène en cause. Cette coopération s'exerce à plusieurs niveaux : par exemple, la reconnaissance de l'antigène n'est habituellement pas suffisante à elle seule pour déclencher une réponse immunitaire efficace. La génération de cellules effectrices, spécialisées, nécessite l'intervention de signaux d'amplification produits par les lymphocytes T. Ces signaux sont actifs sur la production d'anticorps par les lymphocytes B, sur la génération des cellules T effectrices spécifiques ou sur les fonctions des macrophages. De même, dans la régulation de la réponse immunitaire, l'absence de réponse immunitaire à un antigène donné, appelée "tolérance immunitaire" repose sur des mécanismes régulateurs impliquant des interactions cellulaires entre cellules réactives à un antigène et cellules suppressives, capables d'inhiber le développement d'une réaction immunitaire (fig.23).

#### \*Cas de l'immunité à médiation cellulaire.

La réponse immunitaire cellulaire comprend la présentation et reconnaissance de l'antigène, l'activation lymphocytaire avec différenciation de cellules effectrices et production de cytokines. Cette réaction est sous contrôle de mécanismes régulateurs.

Les lymphocytes T constituent une population très hétérogène, notamment quant à leur fonction ---les uns assurent la régulation de la réponse immunitaire: *lymphocytes T supresseurs* et *lymphocytes T helper* (encore appelés *auxiliaires* ou *amplificateurs*).

---d'autres sont les acteurs de l'immunité à médiation cellulaire: *lymphocytes T cytotoxiques*, *lymphocytes T sécréteurs de cytokines*.

NB: Grâce aux anticorps monoclonaux et à la fixation ou l'absence de fixation de ces anticorps à la surface des lymphocytes, il a été possible de révéler la présence de marqueurs correspondant à un stade de différenciation et permettant de définir des Classes de Différenciations (CD). Ces classes permettent de distinguer les sous-populations de lymphocytes T (tableau 1).

Parmi ces marqueurs,

---CD2 est exprimé sur tous les lymphocytes.

---CD3 est étroitement associé au récepteur de reconnaissance de l'antigène.

---Environ 60% de la population lymphocytaire T expriment en outre une molécule CD4. Ces lymphocytes CD4 ont une fonction de coordinateurs centraux de la réponse immunitaire donnant lieu soit à une activation des lymphocytes B (réponse humorale), soit à celle des lymphocytes cytotoxiques (réponse cellulaire); il s'agit de la majorité des lymphocytes helper.

---Les 40% restants expriment la molécule CD8; il s'agit des lymphocytes T cytotoxiques et éventuellement suppresseurs.

### **1° Présentation et reconnaissance de l'antigène par les cellules T (40).**

A la différence des lymphocytes B, les lymphocytes T ne présentent pas à leur surface d'immunoglobulines assurant la fonction de récepteur pour l'antigène. Les lymphocytes T ne reconnaissent l'antigène que s'il est présenté, en association avec les produits du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), exprimés à la surface d'une cellule spécialisée dite cellule présentatrice de l'antigène (CPAg).

NB: L'antigène est dégradé dans la cellule puis exprimé à sa surface sous forme de petits motifs très immunogéniques.

La cellule T possède un site de liaison à l'antigène et un site de liaison à la molécule du CMH et reconnaît l'association antigène-CMH. Cette reconnaissance se fait par l'intermédiaire du récepteur T pour l'antigène, appelé TCR. Des parties différentes de la molécule de classe II se lient au récepteur, et à la molécule CD4 (fig.24).

Les molécules des TCR sont composées de 2 chaînes ( $\alpha$  et  $\beta$ ) comportant chacune, une portion constante C et une portion variable V. A chacune de ces portions de chaîne peptidique correspond un groupe de gènes (respectivement  $V\alpha$ ,  $C\alpha$ ,  $V\beta$ ,  $C\beta$ ), dispersés sur les chromosomes 7 et 14 (fig.24). A l'image des immunoglobulines (cf ultérieurement), chaque type

de TCR ne reconnaît que l'antigène dont il est spécifique. Cela suppose donc que chaque individu possède une très grande variété de TCR, qui constitue le "répertoire germinale". Un tel polymorphisme est obtenu à partir des allèles des différents gènes codant pour la molécule de TCR mais, surtout, par un jeu complexe d'appariement entre ces gènes (fig.25 et 35).

NB: La plupart des lymphocytes helper sont CD3+ CD4+; ils reconnaissent les peptides immunogènes associés aux molécules du CMH de classe II (qui sont exprimées sur les lymphocytes B, les macrophages, les monocytes et les lymphocytes T activés). La plupart des lymphocytes cytotoxiques sont CD3+ CD8+; ils reconnaissent les endoantigènes, tels que les protéines virales synthétisées par la cellule hôte, associés aux molécules de classe I (qui sont exprimées à la surface de toutes les cellules nucléées).

Simultanément, la CPAg produit un facteur soluble, l'interleukine-1 (IL-1) qui agira comme co-facteur de stimulation pour la cellule T.

## **2° Activation des lymphocytes T (38).**

--- Elle est déclenchée par plusieurs signaux:

- . Le contact cellulaire entre la CPAg et le lymphocyte T entraîne une modification de la configuration de la molécule CD3 qui fournit le signal d'activation intercellulaire;

- . En association avec la production de l'interleukine-1.

--- Elle est l'objet d'une boucle d'amplification: le signal d'activation conduit à la production d'interleukine-2 (IL-2) par les cellules T CD4+, et à l'augmentation de l'expression du récepteur pour l'IL-2 sur ces mêmes cellules (régulation autocrine) ce qui induit la prolifération des cellules T

---Elle comporte:

- . Outre leur multiplication sous l'influence de l'IL-2, les cellules T se différencient en cellules effectrices ou régulatrices, spécifiques de l'antigène. Ces cellules produisent d'autre part différents facteurs solubles (lymphokines) qui vont agir de manière non spécifique sur les différents types cellulaires.

- . Les lymphocytes T helper CD4+ activés amplifient la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques CD8+.

### 3° Mécanismes effecteurs (40).

C'est dans cette phase dite "effectrice" de la réponse immunitaire que se développent sous contrôle des lymphocytes helper, des lymphocytes T cytotoxiques ou tueurs (et des lymphocytes B producteurs d'anticorps).

\*\*\* Les cytokines sont des facteurs solubles produits par des cellules en réponse à un stimulus antigénique donné, et dont l'action s'exerce sur différents types cellulaires de manière non spécifique. Il en existe trois sortes:

- Les monokines produites par les monocytes et macrophages.
- Les lymphokines produites par les lymphocytes.
- Les interleukines (*stricto sensu*): facteurs produits par un lymphocyte

(appelé lymphocyte inducteur) et dont l'action s'exerce sur un autre lymphocyte.

Les cytokines jouent un rôle fondamental dans la régulation de la réponse immune (prolifération et différenciation des lymphocytes T et B) mais également, dans la réaction inflammatoire, dans le contrôle de l'hématopoïèse et ont une action cytotoxique ou cytostatique. Elles sont synthétisées *de novo*, après stimulation par un agent activateur. La majorité d'entre elles agissent sur la cellule cible par fixation sur un récepteur membranaire et induction d'un deuxième messenger intercellulaire.

Plusieurs lymphokines peuvent être produites par un même lymphocyte. Il existe donc un phénomène de cascade des lymphokines: macrophages et lymphocytes T interagissent en chaîne, en réalisant une boucle d'amplification dans laquelle une lymphokine produite par un lymphocyte T induit la production d'autres lymphokines, avec soit amplification de l'effet (synergie) soit inhibition.

La plupart des interleukines sont synthétisées par les lymphocytes T helper: c'est le cas de l'IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, Interféron gamma (IFN  $\gamma$ ), GM-CSF (tableau 2).

L'IL-1, produite par la CPAg, induit la synthèse d'IL-2 par les lymphocytes T activés (elle est

un co-facteur de la stimulation pour la cellule T), elle possède de plus un rôle d'activation des lymphocytes B (cf ultérieurement).

Comme vu précédemment, l'**IL-2** produite par les lymphocytes T activés, induit la prolifération de cette population. Les autres actions de l'**IL-2** sont: l'induction de production d'autres cytokines (Interféron, facteurs de croissance B), l'augmentation de l'activité NK, et elle joue également un rôle dans la prolifération des lymphocytes B. En fait, *l'IL-2 peut-être qualifiée de "chef d'orchestre de l'immunité" car elle provoque la prolifération de toutes les cellules lymphocytaires exprimant un récepteur de l'IL-2 fonctionnel à leur surface, quelle que soit la catégorie ou la spécificité de ces lymphocytes.*

### \*\*\* Les cellules T helper:

=> Outre leur rôle amplificateur de la réponse immunitaire cellulaire T via la sécrétion d'interleukines;

=> Les cellules T helper coopèrent d'autre part avec les lymphocytes B pour leur différenciation en cellules productrices d'anticorps (appelées plasmocytes) spécifiques de l'antigène (cf ultérieurement).

=> Une sous-population de cellules T helper CD4+ se différencie en cellules responsables des phénomènes d'hypersensibilité retardée.

NB: Dans le système murin, deux types de **cellules T Helper (TH)** sont distingués selon les lymphokines qu'elles produisent:

- les TH1 qui produisent l'**IL-2**, **IL-3** et **IFN  $\gamma$** .
- les TH2 produisant l'**IL-4**, **IL-5** et le **GM-CSF**.

\*\*\* **Les cellules effectrices spécifiques de l'antigène:** l'interleukine-2 induit la prolifération et la différenciation des précurseurs des **lymphocytes T cytotoxiques** spécifiques de l'antigène. Les cellules T cytotoxiques CD8+ vont se lier aux cellules cibles qui expriment à leur surface l'antigène (en association avec les produits du CMH de classe I). La fixation sur la cellule

cible provoque une modification de sa perméabilité membranaire , suivie de son éclatement. Ces cellules T cytotoxiques jouent ainsi un rôle très important dans l'élimination des cellules infectées par un virus. Une même cellule cytotoxique peut ainsi lyser successivement plusieurs cibles exprimant le même antigène.

\*\*\* **Les cellules non spécifiques de l'antigène:** elles prolifèrent simultanément aux cellules effectrices spécifiques et jouent un rôle essentiel dans la lyse des cellules cibles. Il en existe plusieurs sortes: les cellules NK, LAK, Killer et les macrophages.

*Les cellules NK (Natural Killer)* ont les caractéristiques morphologiques des grands lymphocytes granuleux. Elles possèdent des marqueurs de membrane propres, en plus de certains marqueurs communs aux cellules T. Leur fonction est essentiellement cytotoxique; ainsi, elles peuvent tuer des cellules infectées par un virus, en l'absence d'anticorps.

*Les cellules LAK (Lymphokine-activated Killer)* ont un rôle de lyse non spécifique, secondaire à l'activation par des cytokines produites de manière spécifique.

*Les cellules Killer* possèdent un récepteur pour le fragment Fc des IgG et peuvent ainsi fixer et lyser des cellules cibles recouvertes d'IgG (phénomène d'ADCC: antibody dependant cellular cytotoxicity). Elles jouent également un rôle dans l'immunité anti-tumorale.

*Les macrophages* ont un rôle fondamental à la fois dans le déclenchement de la réponse immune spécifique (en tant que cellule présentatrice d'antigène), dans l'inflammation et à la phase effectrice de l'immunité anti-tumorale et anti-microbienne non spécifique.

\*\*\* Parallèlement à la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques CD8+, la réaction engendre des **cellules T mémoires**, à longue vie, capables lors d'un nouveau contact avec l'antigène d'une forte prolifération et d'une production importante de cytokines (réponse secondaire).



#### **4° Suppression de la réponse immunitaire (38).**

La suppression d'une réaction immunitaire, en présence de cellules capables de réagir avec cet antigène, peut être démontrée par induction d'un état de tolérance: c'est un état de non-réponse spécifique de l'antigène.

Des mécanismes fondamentalement différents peuvent aboutir à la suppression d'une réaction immunitaire. Les anticorps peuvent jouer ce rôle (en limitant l'accessibilité de l'antigène aux cellules réactives, ou par interaction avec le récepteur des lymphocytes B), mais également des cellules exerçant une fonction suppressive en présence de cellules réactives à un antigène: **Les cellules T suppressives (Ts).**

\*\*\* Les cellules Ts joueraient un rôle dans le maintien de la tolérance aux antigènes. Elles sont également impliquées dans la régulation des réponses immunitaires normales, dont elles contrôlèrent les effets potentiellement néfastes (réactions d'hypersensibilité).

\*\*\* Leur activation: Si certains antigènes solubles sont capables d'activer directement les lymphocytes Ts, l'activation des cellules suppressives se ferait au dépend le plus souvent de la présence de lymphocytes T helper et par l'intermédiaire de l'antigène créant un pont. Certains Ts reconnaîtraient les déterminants idiotypiques du récepteur des lymphocytes T.

\*\*\* Le mode d'action des cellules suppressives Ts est encore incertain: elles agiraient de façon sélective sur les fonctions d'autres cellules par l'intermédiaire de facteurs solubles sécrétés: les facteurs supresseurs. En se fixant sur leurs cellules cibles (lymphocytes T ou B), ces facteurs seraient susceptibles d'inhiber soit la prolifération des lymphocytes T inducteurs, soit la production d'immunoglobulines par les lymphocytes B.

### 5° Réponse secondaire (40).

Elle est caractérisée par son développement plus rapide et par sa plus grande intensité. Cette réponse secondaire de l'organisme, est communément *désignée sous le nom d'hypersensibilité retardée*. L'intra-dermo réaction à la tuberculine en est un exemple classique. Il y a hypersensibilité puisque la réaction observée lors de ce deuxième contact antigénique est plus intense qu'à la suite du premier contact, elle est retardée puisqu'elle se développe 24 à 48 h en moyenne après la pénétration de l'antigène (par opposition aux phénomènes d'hypersensibilité liés aux anticorps qui se développent immédiatement, ou du moins rapidement).

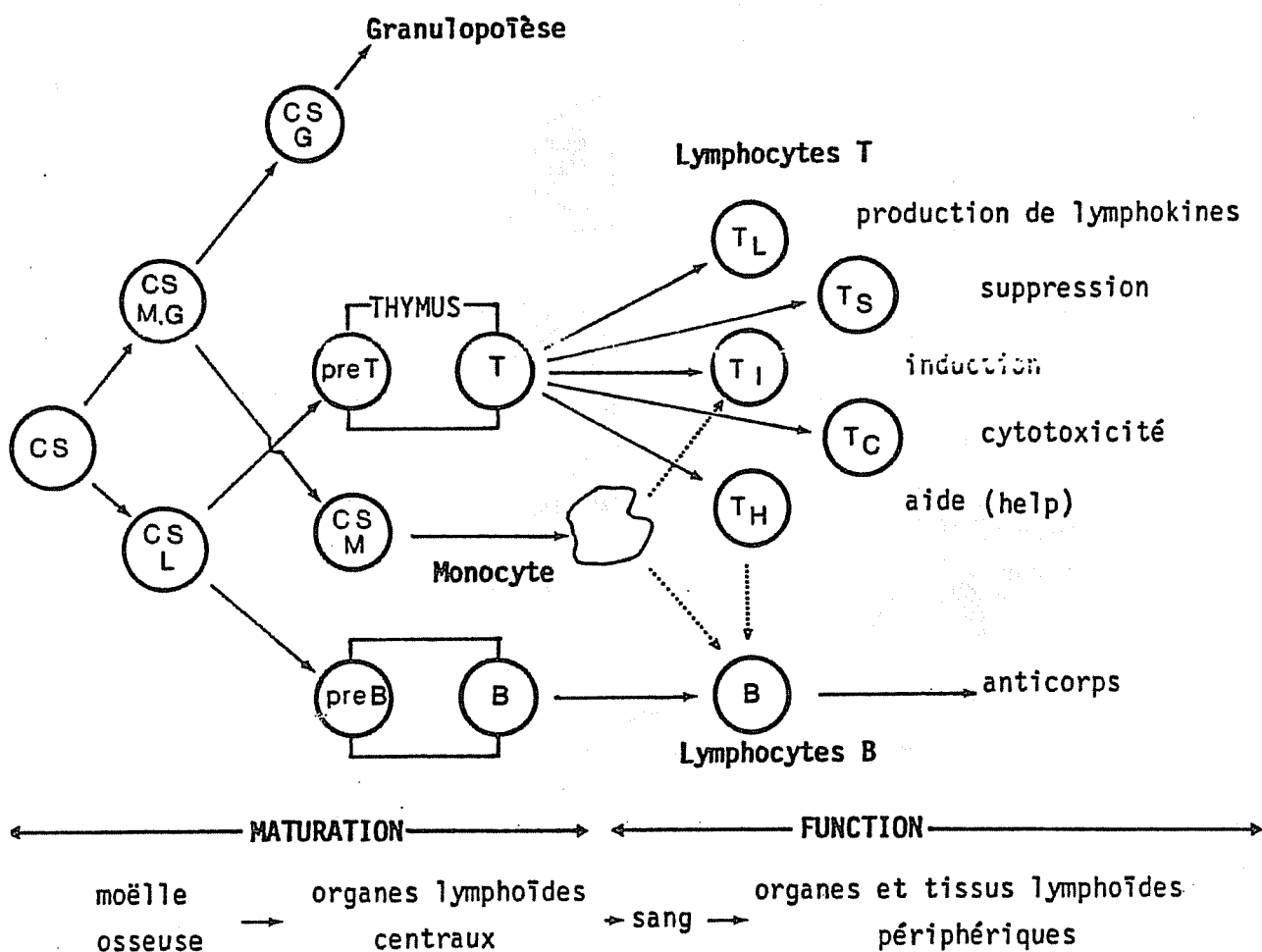
On distingue **trois phases** successives à cette réponse secondaire cellulaire.

-> **La première, dite d'induction**, se déroule en quelques heures. Elle est marquée par l'afflux, à la suite de la rencontre avec l'antigène, de lymphocytes T à mémoire, sous l'influence de cytokines à activité chimiotactique comme les interleukines 1 et 6 et le TNF.

-> **La deuxième phase, dite d'activation**, se traduit par l'intervention, toujours sous l'influence de cytokines, de cellules phagocytaires et de cellules tueuses, ainsi que par la prolifération lymphocytaire qui va amplifier la réaction en augmentant la sécrétion de cytokines. Ces dernières vont également activer les fibroblastes locaux qui sécrètent de la fibrine et du collagène. Cette phase se traduit par une destruction des tissus et par la constitution d'une fibrose réalisant ainsi un granulome.

-> **La troisième phase aboutit à la guérison avec restitution ad intégrum.**

Figure 22: Origine et répartition des lymphocytes.



**Figure 23: Relation entre les deux types de réactions immunitaires.**

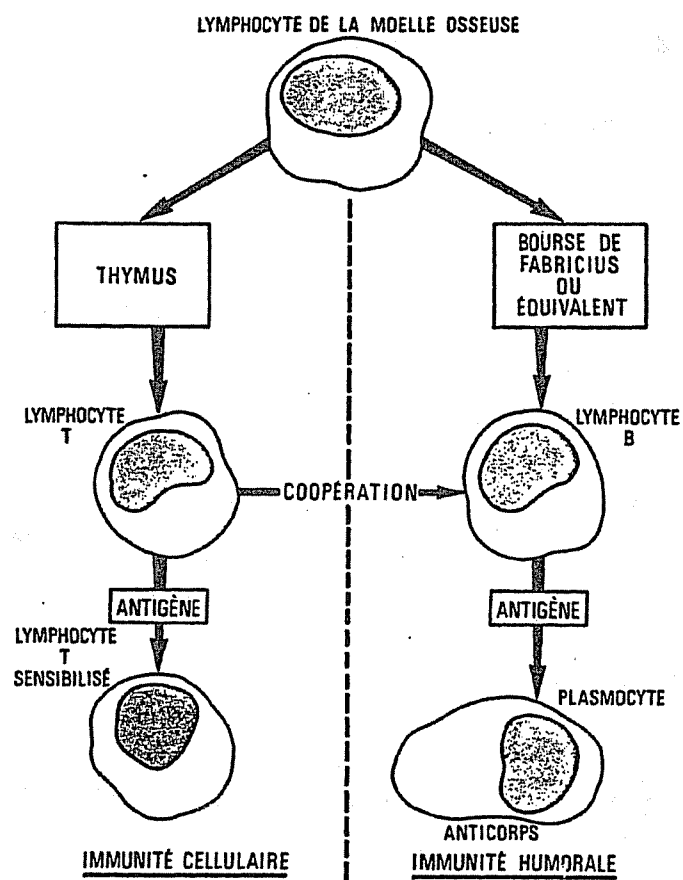


Tableau 1: Marqueurs des lymphocytes T.

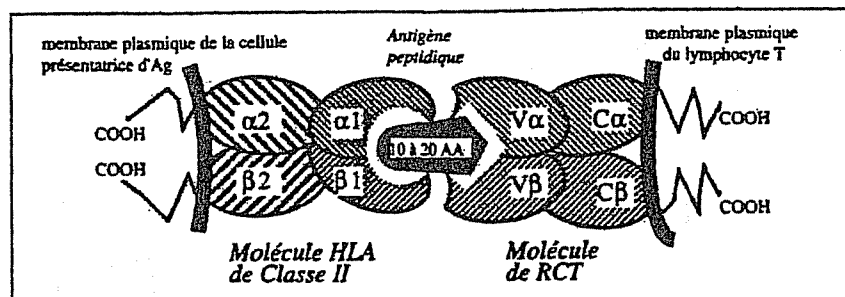
| Distribution Cellulaire   | % Lymphocytes circulants | Appellation | MoLécule (Kd) | Fonction            | Anticorps            |
|---------------------------|--------------------------|-------------|---------------|---------------------|----------------------|
| THYMOCYTES                | ≤ 2                      | CD1         | 43-45-49      |                     | T6, OKT6, Leu.6      |
| PAN T                     | 75                       | CD7         | 40            |                     | Leu.9                |
| PAN T                     | 72 + 7                   | *CD5        | 67            |                     | T1, OKT1, Leu.1      |
| PAN T                     | 83 + 5                   | CD2 : REC.E | 50            | activation          | T11, OKT11, Leu.5    |
| PAN T                     | 80                       | *CD6        | 120           |                     | T12                  |
| T MATURES                 | 75 + 7                   | CD3         | 20-20-25      | activation          | T3, OKT3, Leu.4, X35 |
| T INDUCTEURS              | 45 + 10                  | CD4         | 55            | rec.CMH cl.II       | T4, OKT4, Leu.3      |
| DE L'AIDE                 | 45                       | *CD29       | 43            |                     | 4 B4, K20            |
| DE LA SUPPRESSION         | 60                       | *           | 75            |                     | 2H4, TQ1, Leu.1R     |
| T SUPPRESSEURS-CYTOTOXIQ. | 28 + 9                   | CD8         | 32-43         | rec.CMH cl.I        | T8, OKT8, Leu.2      |
| SUPPRESSEURS              | 30 + 5                   | *CD11       | 180-160-150   | adhésion            | Leu.15, LFA1, Mac1   |
| CYTOTOXIQUES              |                          | CD28        | 44            |                     | 9.3                  |
| LGL                       | 20 + 7                   |             | 110           |                     | Leu.7                |
| CELLULES NK               | 10-25                    |             | 220           |                     | NKH1, Leu.19         |
| CELLULES NK               | 0- 8                     | *CD16       | 50-60         | rec.Fc.IgG          | Leu.11               |
| T ACTIVES                 | < 2                      | *CD25       | 55            | rec.II <sub>2</sub> | TAC, OKT 26a         |
| T ACTIVES                 | < 2                      | CDw26       | 120           |                     |                      |

\* non restreints à la lignée T



Figure 24: Schéma du complexe tri-moléculaire intervenant dans la reconnaissance d'un

Antigène.



L'antigène peptidique (10 à 20 acides aminés) est présenté par une cellule du type macrophage, sur la molécule HLA de classe II, au lymphocyte T. Ce dernier reconnaît le couple antigène - molécule HLA par l'intermédiaire de son récepteur RCT. Les molécules HLA de classe II et les RCT sont formés de 2 chaînes  $\alpha$  et  $\beta$ .

Figure 25: Les structures de reconnaissance.

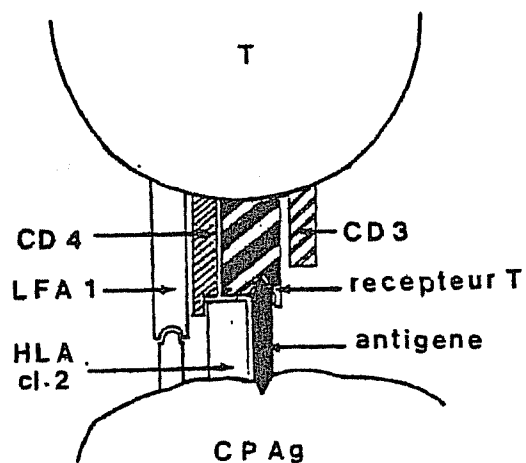
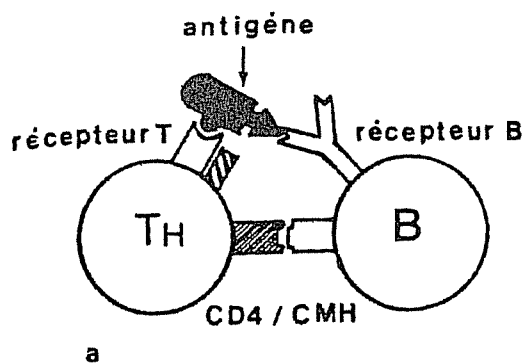
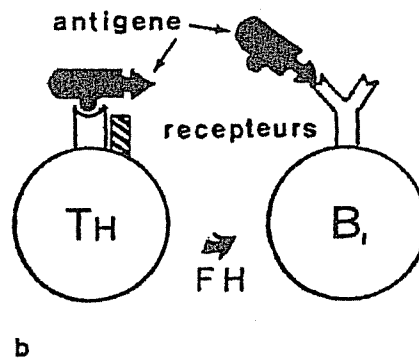


Figure 26: Interaction des lymphocytes T helper et des lymphocytes B.

a: Contact cellulaire.



b: Facteurs solubles.



**Tableau 2: Principales cytokines.**

| Nom  | Autres appellations  | source de production                                                             | Action                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IL-1 | LAF                  | Surtout CP Ag                                                                    | -l'ère cytokine intervenant dans la maturation des lymphocytes T et B entraînant une activation et une migration de ces cellules;<br>-favorise toutes les étapes de la réaction inflammatoire;<br>-rôle majeur dans les infections en augmentant la température et en mobilisant les réserves de l'organisme afin de synthétiser les protéines nécessaires.                                                                            |
| IL-2 | TCGF                 | Lymphocytes T<br>activés (T helper)                                              | -agit uniquement sur les cellules du système immunitaire et principalement sur les lymphocytes T en stimulant leur prolifération, la synthèse des cytokines par les CD4+ et la cytotoxicité des CD8+;<br>-transforme les cellules NK en cellules LAK, cytotoxiques pour les cellules tumorales;<br>-indispensable à l'expression de l'hypersensibilité retardée;<br>-transforme les macrophages déjà activés en cellules cytotoxiques. |
| IL-3 | Multi-CSF<br>HCSF    | Lymphocytes T                                                                    | -maturation des cellules souches totipotentes et érythroblastiques;<br>-entraîne aussi la maturation des lymphocytes pré-T et peut-être pré-B.                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| IL-4 | BSF-1                | C e r t a i n e s<br>populations de<br>lymphocytes T ne<br>sécrétant pas l'IL-2. | -activation des lymphocytes B: elle est un facteur de commutation positive des lymphocytes B;<br>-action sur les macrophages dont elle augmente la cytotoxicité;<br>-action régulatrice freinatrice de la RI cellulaire.                                                                                                                                                                                                               |
| IL-5 | BCGF-2<br>TRF<br>EDF | Lymphocytes T<br>activés (T helper)                                              | -induit la prolifération des lymphocytes B<br>-augmente la synthèse des IgM, IgG, IgA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |



|                                                               |                                                         |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IL-6                                                          | BSF-2<br>IFN- $\beta$                                   | Macrophages, lymphocytes T et B, fibroblastes, cellules endothéliales.                                 | -augmente la synthèse des Ig;<br>-activation des lymphocytes T en induisant la différenciation des T cytotoxiques;<br>-rôle important dans l'inflammation: provoque la différenciation des monocytes en macrophages et augmente la phagocytose;<br>-facteur de croissance de certaines tumeurs. |
| IL-7                                                          | Lymphopoïétine                                          | Cellules du stroma médullaire                                                                          | -prolifération des pré-B, permettant l'expression intra-cytoplasmique des chaînes d'Ig;<br>-contribue à la prolifération des lymphocytes CD4+ et à celle des lymphocytes à mémoire.                                                                                                             |
| IL-8                                                          |                                                         | Nombreuses cellules dont les monocytes (après activation par des cytokines ou des lipopolysaccharides) | -activation des polynucléaires neutrophiles sans qu'il y ait dégranulation.                                                                                                                                                                                                                     |
| Interféron $\gamma$ (IFN $\gamma$ )                           | MAF (facteur d'activation des macrophages)              | Lymphocytes T actifs                                                                                   | -augmente l'activité des lymphocytes cytotoxiques et des cellules NK;<br>-stimule sa propre synthèse par les T actifs (auto-activation);<br>-activation des macrophages;<br>-propriétés antivirales.                                                                                            |
| TNF $\alpha$ : cachectine<br>(facteur de nécrose des tumeurs) | TNF $\alpha$ : cachectine<br>TNF $\beta$ : lymphotoxine | TNF $\alpha$ : macrophages<br>TNF $\beta$ : lymphocytes T                                              | -les 2 molécules ont de nombreuses activités analogues à celles de l'IL-1;<br>-stimule l'activité des cellules NK qui sécrètent à leur tour du TNF (autorégulation)                                                                                                                             |
| GM-CSF                                                        | Facteur de croissance des granulocytes et macrophages   | Macrophages, lymphocytes T, cellules endothéliales                                                     | -induit la prolifération et la maturation des précurseurs médullaires des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, ainsi que des monocytes;<br>-peut également activer certaines lignées lymphocytaires T.                                                                                  |

### \*Cas de l'immunité à médiation humorale.

La pénétration d'un antigène dans l'organisme entraîne la stimulation des lymphocytes B possédant une immunoglobuline de surface spécifique de cet antigène. La reconnaissance de cet antigène, qui nécessite une coopération avec les lymphocytes T et les macrophages, induit soit une réponse dirigée contre l'antigène, soit un état de tolérance pour l'antigène.

La réponse immunitaire est donc le plus souvent de type mixte avec participation humorale et cellulaire. Lors d'un deuxième contact avec l'antigène, le type de réponse est en grande partie déterminé par la première stimulation mais l'intensité et la qualité de la réponse diffèrent. La stimulation des lymphocytes B entraîne leur transformation en plasmocytes, cellules productrices d'anticorps ou *Immunoglobulines (Ig)*.

#### **1° Les facteurs déterminants la production d'anticorps.**

\*\*\* Facteurs déterminant l'immunogénicité des antigènes: Le caractère de l'Ag, sa voie d'administration et dose administrée.

>**Caractères de l'antigène:** L'antigène est d'une grande complexité chimique, (il est le plus souvent de nature protéique, polysaccharidique ou glycoprotéique) et structurale avec présence d'acides aminés aromatiques augmentant leur immunogénicité.

*Une molécule d'antigène est en général formée de plusieurs déterminants antigéniques appelés épitopes.* On distingue:

--- *Les antigènes T-indépendants: il s'agit d'un petit nombre d'antigènes* ayant la capacité d'activer les lymphocytes B producteurs d'anticorps sans intervention des cellules T. Ils possèdent des caractéristiques communes:

.ce sont de grosses molécules polymérisées, avec des déterminants antigéniques à structure répétitive (type polysaccharide bactérien);

.ils ont un effet d'activation polyclonale sur les cellules B (activent des cellules B autres que celles qui leur sont spécifiques);

.ils sont très résistants à la dégradation et ont un catabolisme lent;

.ils n'induisent pas de maturation de la réponse immunitaire qui se traduit normalement lors de la réponse secondaire par un passage à l'isotype IgG et par une augmentation de l'affinité;

.ils sont facilement tolérogènes;

.ils induisent peu de réponse anamnétique (cellules B mémoires).

--- **Les antigènes T-dépendants:** La majorité des antigènes induit une reconnaissance de type mixte, à la fois par les cellules B et T. Ces antigènes T-dépendants ne sont pas immunogènes (c'est-à-dire capables d'induire une réaction immunitaire) par eux-mêmes. **Leur substance immunogène peut être considérée en 2 fractions différentes (haptène et carrier)** au sein de la même molécule. *L'haptène* est une substance de petit poids moléculaire (souvent non protéique) porteuse d'une spécificité antigénique, mais incapable d'induire une réponse immune sans couplage préalable avec une molécule porteuse, en général une protéine appelée *carrier* qui lui confère son immunogénicité. Ceci est une notion fondamentale pour comprendre les phénomènes de coopération cellulaire au cours de la réponse immune. Le porteur est reconnu par le lymphocyte T (effet porteur), tandis que l'haptène est reconnu par le lymphocyte B.

**>Voie d'administration: toutes les voies sont immunogènes.**

Les voies intra-veineuses et intra-péritonéales induisent surtout une réponse humorale (avec anticorps), alors que les voies sous-cutanées et intra-dermiques sont moins immunogènes et induisent une réponse de type cellulaire, et que les voies digestives et respiratoires induisent surtout une réponse locale de type IgA sécrétoires.

**>Dose administrée: elle a une influence majeure.** Des doses faibles ou de très fortes doses ont un effet tolérogène. L'utilisation d'*adjuvant* renforce l'immunogénicité: il s'agit d'un facteur non spécifique capable de renforcer ou de dévoiler le pouvoir antigénique d'une substance, s'il est introduit simultanément (substance huileuse, minérale, endotoxine bactérienne, UV..)

\*\*\* Le type de réponse.

> **La réponse primaire:** à la suite d'une première stimulation antigénique, le développement de la réponse anticorps s'effectue en **4 phases**:

-> phase de latence: pendant laquelle aucun anticorps n'est détectable.

-> phase de croissance: durant laquelle la concentration en anticorps augmente de façon exponentielle.

-> phase en plateau: où le taux d'anticorps est stable à un niveau élevé.

-> phase de décroissance: les anticorps sont catabolisés et disparaissent.

L'amplitude et la cinétique de la réponse primaire varient en fonction de l'organisme répondeur et du type de stimulation antigénique. *Les anticorps synthétisés sont surtout de type IgM*, plus un peu d'IgG, et sont de forte affinité.

> **La réponse secondaire:** elle a lieu en cas de deuxième stimulation avec le même antigène, ou avec un antigène ayant des déterminants communs avec le premier antigène. Cette réponse est liée à la mémoire immunitaire: la période de latence est plus courte, la phase de croissance plus rapide, la phase en plateau plus prolongée, et la concentration en anticorps est 10 fois supérieure. *Les anticorps synthétisés sont essentiellement de type IgG*, de forte affinité.

## **2° Les cellules productrices d'anticorps.**

Ce sont les lymphocytes B, produits au niveau de la moelle osseuse. La cellule B se différencie dans la moelle osseuse à partir d'une cellule souche, indépendamment de toute stimulation antigénique.

Il se forme *d'abord une cellule pré-B, puis une cellule B caractérisée par l'expression d'Immunoglobulines (Ig) de surface sur sa membrane*, d'abord IgM monomériques puis IgM et IgD, spécifiques du même antigène (mais pré-existant à tout contact avec cet antigène).

A ce stade de cellule B, s'expriment également à sa surface d'autres marqueurs non spécifiques: récepteur pour le fragment Fc des IgG, récepteur pour la fraction C3b du complément, récepteurs

pour les interleukines (expliquant leur action sur les lymphocytes B), des produits de classe I et II du complexe majeur d'histocompatibilité.

Ensuite, *le troisième stade* de différenciation est celui de la *transformation de la cellule B mature en cellule productrice d'anticorps, appelée plasmocyte*. Elle est dépendante du contact avec l'antigène. Celui-ci est présenté au lymphocyte B par les cellules accessoires (macrophages ou cellules dendritiques des aires B des organes lymphoïdes). La reconnaissance est soumise à la même contrainte génétique, liée aux molécules d'histocompatibilité de classe I et II du CMH, que dans l'interaction lymphocyte T-CPAg. Les immunoglobulines membranaires constituent le récepteur spécifique de l'antigène à la surface de la cellule B. La spécificité est portée par les séquences d'acides aminés des parties dites hypervariables terminales des chaînes lourdes et légères. Ces variations sont responsables de l'idiotypie, propre à un anticorps, donc à un récepteur spécifique d'un antigène donné. Certaines molécules de surface exprimées par les lymphocytes B pourraient jouer un rôle analogue à la molécule CD3 des lymphocytes T en déclenchant le signal d'activation cellulaire. Le contact d'une cellule B spécifique avec son antigène induit la prolifération de cellules B toutes identiques à la cellule mère (clone).

*Ainsi, une cellule B donnée est spécifique d'un seul épitope. Un antigène induit la sécrétion de plusieurs anticorps de spécificités différentes correspondant aux différents épitopes de la molécule antigène.* Pour un même épitope, les anticorps synthétisés peuvent varier par leur isotype, leur affinité et leur concentration.

### **3° Mécanismes d'activation.**

*Selon l'antigène, plusieurs mécanismes peuvent être mis en oeuvre.*

*Les antigènes T-indépendants* multivalents, relierait entre eux les récepteurs de surface des lymphocytes B. La redistribution des immunoglobulines de surface fournirait le signal d'activation transmembranaire.

*Dans le cas des antigènes T-dépendants*, il existe deux signaux d'activation des cellules, faisant intervenir des déterminants antigéniques distincts:

le premier signal résulte de l'interaction d'un antigène avec le récepteur immunoglobulinique des cellules B par formation d'un pont de liaison.

le second signal est délivré par les lymphocytes T helper qui reconnaissent l'antigène (présenté à la surface des cellules spécialisées, en association avec les produits de classe II du CMH, et par l'intermédiaire du récepteur T pour l'antigène). Ces cellules T agissent par contact direct avec les lymphocytes B mais produisent également des médiateurs, facteurs "helper". Ces facteurs solubles peuvent être spécifiques de l'antigène, et expriment les antigènes d'histocompatibilité de classe II.

NB: Certains facteurs "helper" sont non spécifiques: sécrétés par des lymphocytes T stimulés par un antigène donné, ils sont capables de coopérer avec les lymphocytes B sensibilisés à un antigène différent (fig.26).

#### **4° Prolifération des lymphocytes B activés.**

La coopération entre lymphocytes T et B ne se limite pas à la phase d'induction de la réaction immunitaire. *La prolifération des lymphocytes B, et ultérieurement leur différenciation en plasmocytes nécessitent la présence de facteurs sécrétés par les lymphocytes T activés* aussi bien en ce qui concerne la réponse aux antigènes T-dépendants que T-indépendants.

Les *facteurs de croissance appartiennent à la famille des lymphokines*. Ils sont définis par leurs propriétés biologiques, et désignés sous le nom de TRF (T-Replacing Factor). Il en existe plusieurs sortes:

le BCGF (B Cell-Growth Factor): il se lie aux cellules B par l'intermédiaire d'un récepteur exprimé sur environ 20% des cellules activées par un antigène. Il en existe deux formes: le type I, plus connu sous le nom d'interleukine 4 (ou BSF-1), a un rôle d'activation des lymphocytes B et induit la sécrétion d'IgG1 et d'IgE. Le BCGF de type II ou interleukine 5, induit la

prolifération et différenciation des lymphocytes B. Il augmente également la synthèse des IgM, IgG, IgA (tableau 2).

Le BCDF (B Cell-Differentiation Factor) ou BSF (B Cell-Stimulation Factor) est une molécule qui intervient essentiellement dans la différenciation des cellules B en plasmocytes. Il existerait en fait plusieurs BCDF ou BSF spécifiques des différentes classes d'immunoglobulines et qui orienteraient la production vers l'un ou l'autre type (IgG, M, E...). Deux types de BSF sont caractérisés: le BSF-1 ou IL-4 (cf ci-dessus) et le BSF-2 ou IL-6 qui augmente la synthèse des Ig par les cellules B.

L'activation et la différenciation des lymphocytes B s'accompagnent de modifications morphologiques et métaboliques et de *l'apparition des marqueurs de surface non exprimés par les cellules quiescentes*. Ces lymphocytes B stimulés expriment donc des récepteurs de l'IL-2 ainsi que pour les facteurs de croissance.

### 5° Les Immunoglobulines (Ig).

\*\*\* Définition: Ce sont des glycoprotéines synthétisées par les lymphocytes B. La diversité de structure des différents types d'Ig suggère que leur fonction primordiale est de se lier avec un déterminant antigénique donné (dépend du fragment Fab: antigen binding) et que les autres fonctions varient selon les classes d'Ig (dépendent du fragment Fc: cristallisable).

#### \*\*\* Classification:

Selon leur siège, on distingue

. les *Ig membranaires à la surface des cellules B: elles constituent les récepteurs pour l'antigène* des lymphocytes B.

. les *Ig sécrétées: ce sont les anticorps*.

Selon leurs propriétés physicochimiques, on distingue chez l'homme 5 classes d'immunoglobulines: *IgG, IgM, IgA, IgE, IgD*. Elles diffèrent par leur poids moléculaire, leur charge électrique, leur composition en acides aminés et en sucres.

**Selon leur structure:** toutes les Ig ont donc une structure de base commune, représentée par une unité de 2 chaînes polypeptidiques lourdes identiques (chaînes **H: Heavy**) et de 2 chaînes polypeptidiques légères identiques (chaînes **L: Light**) unies entre elles par des ponts disulfures (liaisons covalentes).

**Les chaînes lourdes** (au nombre de 5) sont spécifiques pour chaque classe d'immunoglobulines.

Ainsi les chaînes (**Gamma  $\gamma$ , Mu  $\mu$ , Alpha  $\alpha$ , Delta  $\delta$ , Epsilone  $\epsilon$** ) déterminent les 5 classes d'Ig humaines et correspondent respectivement aux IgG, IgM, IgA, IgD, IgE.

A l'intérieur de chaque classe, il existe de plus une hétérogénéité liée à des variations de structure de la chaîne lourde, déterminant des sous-classes.

**Les chaînes légères (Kappa  $\kappa$  ou Lambda  $\lambda$ )** sont au contraire communes à toutes les classes d'Ig. Une molécule d'Ig a forcément 2 chaînes L de même type (pas de molécules hybrides).

Par contre, chaque type de chaîne L peut se combiner avec chaque type de chaîne H. Chaque chaîne L est unie à une chaîne H par un pont disulfure (pont intercaténaire).

**\*\*\* Description de la molécule d'IgG:**

**> Structure: 2 chaînes H gamma  $\gamma$  + 2 chaînes L . Kappa  $\kappa$  (pour 2/3 des IgG) ou . Lambda  $\lambda$  (pour 1/3 des IgG).**

On distingue 4 types de sous-classes: IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4 qui diffèrent selon la séquence de la chaîne H ( $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$ ); et selon le nombre de ponts disulfures intercaténaux. Le poids moléculaire d'une chaîne H  $\gamma$  est de 53000 D, celui d'une chaîne L (Kappa ou Lambda) est de 22000 D; soit un poids moléculaire total pour une molécule d'IgG de 150000 D. La constante de sédimentation est de 7S. De plus, il existe des radicaux glycosylés en nombre variable selon le type de chaîne (fig.27).



**> Organisation en régions et domaines:**

Chaque type de chaîne comporte 2 régions différentes sur la base de la séquence en acides aminés:

. *une partie C-terminale Constante ( $C_H$  ou  $C_L$ )* où il n'existe que très peu de variations de séquences: variations isotypiques entre espèces différentes,

variations allotypiques au sein de la même espèce (en général, de  $C_H$ ).

. *une partie N-terminale Variable ( $V_H$  ou  $V_L$ )* où il existe de grandes variations de séquences d'une molécule à l'autre: variations idiotypiques. Les parties  $V_H$  et  $V_L$  sont au contact l'une de l'autre dans la molécule d'IgG.

. ces régions sont codées par des segments génomiques séparés sur l'ADN.

De plus, chaque chaîne d'Ig est organisée en domaines. Un domaine est une unité structurale et fonctionnelle, d'environ 110 acides aminés, codée par un seul fragment d'ADN donné (exon). Il forme une région globulaire, stabilisée par un pont disulfure intracaténaire qui permet la formation d'une boucle peptidique d'environ 70 acides aminés (partie centrale) (fig. 28).

=>Ainsi, chaque chaîne légère comporte 1 domaine variable  $V_L$ , et 1 domaine constant  $C_L$ .

Chaque chaîne lourde  $\gamma$  comporte 1 domaine variable  $V_H$  et 3 domaines constants  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$ ,  $C_{H3}$ .

-Il existe des homologies de séquence, entre les domaines constants d'une chaîne, entre les domaines équivalents d'une chaîne à l'autre.

> **Les fragments:** certaines enzymes protéolytiques sont capables de cliver les Ig, libérant ainsi des fragments de fonction différente.

- *la papaïne* clive entre  $C_{H1}$  et  $C_{H2}$  (région charnière) et libère 3 fragments:

. 2 fragments Fab identiques constitués chacun d'une chaîne légère ( $V_L + C_L$ ) et de la moitié N-terminale de la chaîne lourde ( $V_H + C_{H1}$ ). Leur poids moléculaire est de 45000 D.

. 1 fragment Fc constitué des moitiés C-terminales des 2 chaînes lourdes ( $C_{H2}$  et  $C_{H3}$ ).

- *la pepsine* clive la molécule en respectant les ponts disulfures intercaténaux et libère 2 fragments:

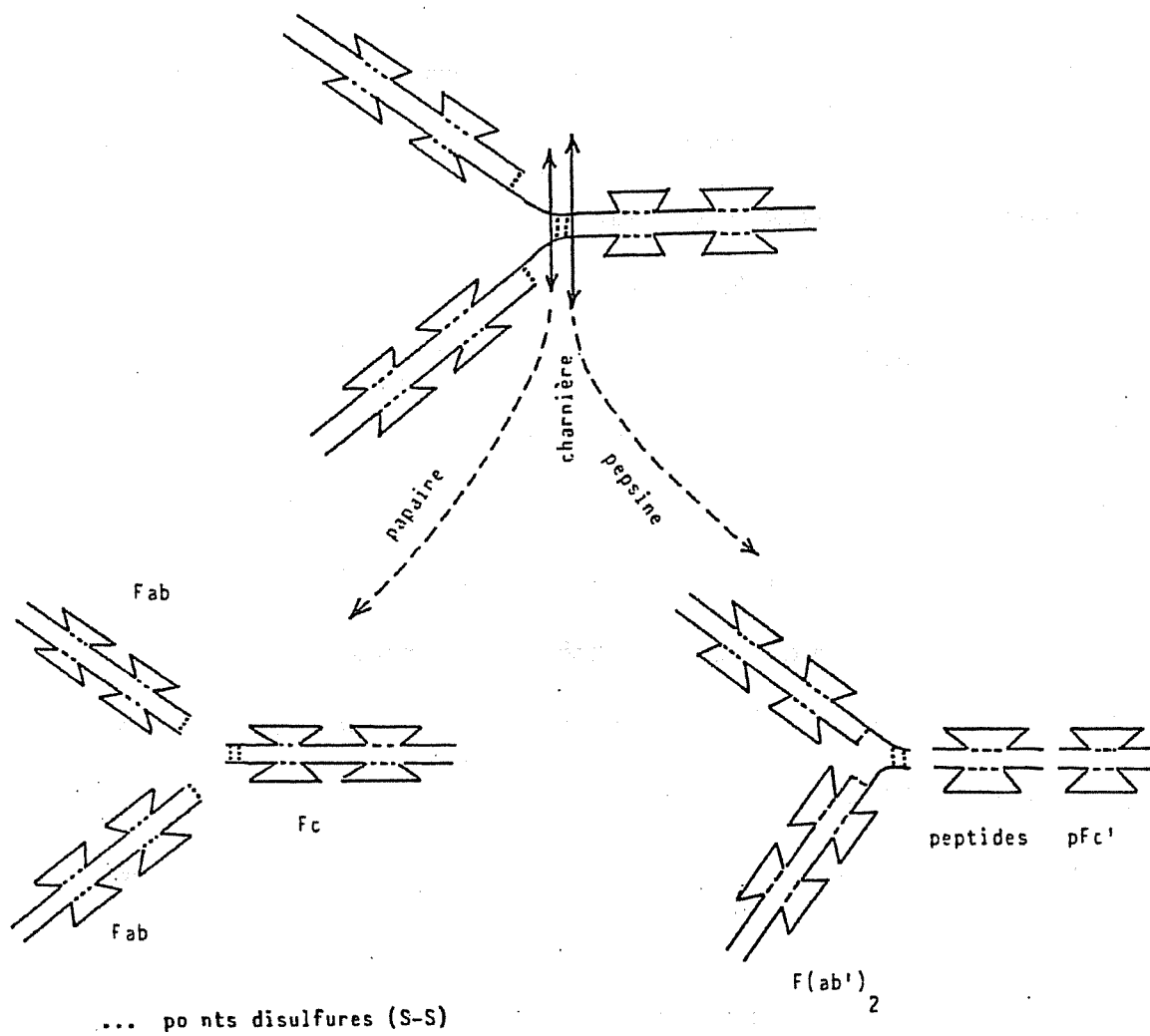
. 1 fragment  $F(ab')^2$  correspondant à 2 fragments Fab reliés par la région charnière.

. 1 fragment pFc' plus petit que Fc, et différents peptides de faible poids moléculaire.

- *dans certaines conditions*, on peut également obtenir .1 fragment Fv ( $V_L + V_H$ ),

.1 fragment Fd ( $V_H + C_{H1}$ ).

Figure 29: Fragments de la molécule d'IgG1 obtenus après clivage enzymatique.



### \*\*\* Fonction.

*La structure en Y des Ig reflète leur nature bifonctionnelle: les domaines variables forment le site de liaison à l'antigène (site anticorps), les domaines constants permettent leur interaction avec les cellules.*

#### > Liaison à l'antigène (fig.30).

*Le site anticorps est situé à l'extrémité N-terminale du fragment Fab. Il est donc "partagé" entre la chaîne H et la chaîne L qui sont associées. Certains segments des domaines V<sub>H</sub> et V<sub>L</sub> ont une structure primaire hypervariable et sont impliqués directement dans le site de liaison à l'antigène. Il existe ainsi 3 régions hypervariables dans les chaînes H et L (fig.31). Les autres acides aminés des domaines variables constituent la charpente et jouent un rôle lors du repliement des chaînes pour conserver l'intégrité du site anticorps.*

*Ce sont des liaisons non covalentes de faible énergie, qui participent à la liaison antigène-anticorps: liaisons hydrogène, liaisons hydrophobes, liaisons électrostatiques et forces de Van der Waals. Elles nécessitent un contact étroit entre le déterminant antigénique et le site anticorps qui doivent posséder une structure complémentaire. La flexibilité de la région charnière permet des variations de distance entre les 2 sites de liaison des extrémités N-terminales.*

*L'affinité de l'anticorps: c'est la force de liaison antigène-anticorps déterminée par une constante à l'équilibre  $K_a$  qui définit donc la constante d'affinité. Il existe au moins deux sites de liaison pour l'antigène sur une molécule d'Ig. Pour l'IgG la valence est égale à 2 (=2 sites anticorps identiques). Un antigène peut être mono ou multivalent, c'est-à-dire posséder un ou plusieurs déterminants antigéniques (épitopes). Un haptène ne possède qu'un seul épitope et ne peut donc réagir qu'avec un seul site anticorps: c'est une structure monovalente.*

*L'avidité de l'anticorps: c'est la force avec laquelle un anticorps multivalent se lie à un antigène multivalent. Elle est supérieure à la somme des affinités de chacun des sites anticorps.*

*Ceci explique leur rôle en physiopathologie: les complexes antigène-anticorps de faible affinité*

persistent dans la circulation (complexes immuns circulants) et se déposent dans les tissus (membrane basale glomérulaire). Par contre, les complexes de haute affinité sont éliminés rapidement par le système réticulo-histiocytaire et ne se déposent pas.

**La spécificité:** caractère mono ou polyclonal: la réaction antigène-anticorps est très spécifique. Chaque déterminant antigénique est à l'origine de la synthèse d'anticorps spécifiques par un clone de lymphocytes B. Une Ig est dite monoclonale si elle est synthétisée par un clone cellulaire B produisant indéfiniment un seul type d'anticorps de spécificité et d'affinité données. La plupart des antigènes possèdent plusieurs épitopes, chacun à l'origine de la synthèse d'anticorps spécifiques par un clone lymphocytaire: c'est une réponse polyclonale, qui peut varier selon: le type d'antigène, la voie d'administration, le caractère primaire ou secondaire de la réponse. Si certains déterminants d'un antigène sont communs à ceux d'un autre antigène, il peut exister une réaction croisée des anticorps. La spécificité d'un immun-sérum résulte de l'action d'une population d'anticorps distincts dirigés contre les différents épitopes de l'antigène immunisant.

#### > Fonctions effectrices.

**Les fonctions biologiques des Ig sont portées par leur région constante:**

-> fixation du complément: elle est liée au  $C_{H2}$ , par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique pour le  $C_{1q}$  (IgG1, IgG2, IgG3 mais pas l'IgG4).

-> passage transplacentaire: lié au  $C_{H2}$ , pas les IgG2. Elle confère donc une immunité passive au nouveau-né.

-> fixation aux récepteurs cellulaires pour le Fc, présents sur les macrophages, lymphocytes, plaquettes, mastocytes, basophiles et neutrophiles.

#### \*\*\* Autres classes d'immunoglobulines (40) (tableau 3).

> **IgM:** c'est la plus grosse des immunoglobulines avec un poids moléculaire de 900000 D, et un coefficient de sédimentation de 19 S. Elle représente 10% des Ig totales, avec un taux sérique de 1g/l. L'IgM possède un peptide supplémentaire, la chaîne J, synthétisée par

les cellules B, de faible poids moléculaire 16D, qui intervient dans un processus de polymérisation précédant la sécrétion. Ainsi, elle se trouve essentiellement à *l'état de pentamère dont l'unité de base est constituée de 2 chaînes L (Kappa ou Lambda) et 2 chaînes H  $\mu$*  très riches en polysaccharides (4 domaines constants C<sub>H</sub> et un domaine variable). Les 5 sous-unités sont reliées par des ponts disulfures entre les domaines C<sub>H3</sub> et C<sub>H4</sub> adjacents, conduisant:

- soit à une configuration en étoile pour les molécules en solution (IgM sériques) (fig.32).
- soit à une configuration en crampon pour la molécule liée à un flagelle bactérien par exemple.

Les sous-unités peuvent être séparées par action du mercapto-éthanol ou de la cystéine: chaque sous-unité conserve alors le pouvoir de se lier à l'antigène mais a perdu la propriété d'agglutiner.

Elle possède 10 sites anticorps théoriques (2 par monomère). Sa forme particulière lui confère un remarquable pouvoir agglutinant, très supérieur à celui des IgG. De même, son pouvoir lytique, lié à la fixation du complément (activation par la voie classique), est très puissant.

L'IgM est majoritaire parmi les anticorps précoces contre les agents anti-infectieux (réponse primaire).

Elle ne traverse pas la barrière placentaire. L'IgM est la principale immunoglobuline présente à la surface des lymphocytes B et 90% des lymphocytes B du sang du cordon à la naissance portent une IgM membranaire sous une forme monomérique.

> **IgA:** elles existent sous deux formes sériques ou sécrétoires, relativement indépendantes l'une de l'autre, et jouant des rôles différents dans l'organisme.

. **IgA sérique:** sa concentration sérique est importante, d'environ 2g/l. Son coefficient de sédimentation est de 7 S, sa valence de 2 et son poids moléculaire de 160000 D (avec forte glycosylation). Elle se présente en général sous la forme d'un *monomère térapeptidique à 2 chaînes légères (plus souvent  $\kappa$  que  $\lambda$ ), et 2 chaînes lourdes  $\alpha$* . Il existe 2 sous-classes en raison des variations des chaînes lourdes  $\alpha$ :

-IgA1: représentent 90% des IgA sériques: les chaînes lourdes  $\alpha 1$  y sont plus courtes.

-IgA2: 10%, ayant une structure originale: les chaînes légères ne sont pas unies à la chaîne lourde adjacente par un pont disulfure mais par une liaison covalente entre elles-mêmes.

Les IgA sériques existent également sous forme de dimères (valence 4) ou de polymères stabilisés par une chaîne J identique à celle des IgM.

**.IgA sécrétoire:** Sa structure diffère de celle de l'IgA sérique (fig.33), elle est constituée de *2 monomères d'IgA, réunis entre eux par une chaîne J, et comporte en plus une glycoprotéine appelée pièce sécrétoire* ou composant sécrétoire. L'ensemble a un poids moléculaire de 400000 D, avec un coefficient de sédimentation de 11 S. La pièce sécrétoire est enroulée autour des dimères et est liée par des ponts disulfures au domaine CH<sub>2</sub> de chaque monomère. Elle est synthétisée par les cellules épithéliales de la muqueuse, sous forme libre et en excès. Par contre, les monomères d'IgA et la chaîne J sont synthétisés par les plasmocytes de la sous muqueuse; les dimères d'IgA ainsi constitués se lient à la pièce sécrétoire en traversant la barrière épithéliale. La pièce sécrétoire facilite le transport des IgA dans les sécrétions et les protège des enzymes protéolytiques.

Ce sont les immunoglobulines principales des sécrétions salivaires, lacrymales, nasales, bronchiques, gastro-intestinales et mammaires. Elles ont essentiellement une action protectrice en formant une barrière très efficace à la pénétration des agents infectieux dans l'organisme par l'intermédiaire des muqueuses. De plus, elles permettent l'agglutination des bactéries et la neutralisation des virus et des toxines.

Elles participent également à la défense du nouveau-né contre les agressions digestives par leur présence dans le lait maternel.

> **IgD:** c'est un *monomère formé de 2 chaînes lourdes  $\delta$  unies à 2 chaînes légères plus souvent  $\lambda$  que  $\kappa$* . La chaîne  $\delta$  comporte 3 domaines constants avec une région charnière particulière entre le premier et deuxième domaine constant. Cette région charnière est

très longue et responsable de la grande susceptibilité des IgD à la protéolysé. Les chaînes lourdes  $\delta$  sont riches en hydrates de carbone (12%). Son poids moléculaire est de 180000 D, sa constante de sédimentation de 6,5 S.

Le taux sérique d'IgD est très faible (<1% des Ig sériques), soit environ 40mg/l. Par contre, de nombreux lymphocytes B présentent à leur surface des récepteurs de type IgD.

> **IgE**: son taux sérique est très faible soit environ 100 $\mu$ g/l. Son poids moléculaire est de 185000 D, sa constante de sédimentation de 8 S. C'est un *monomère formé de 4 chaînes lourdes  $\epsilon$* , comportant 5 domaines (1V<sub>H</sub>, 4C<sub>H</sub>). Les IgE sont riches en glucides puisqu'elles contiennent 12% d'hydrates de carbone.

Elles ne fixent pas le complément, ne traversent pas la barrière placentaire, sont thermolabiles. Elles ont surtout la propriété essentielle de se fixer, par l'intermédiaire de leur fragment Fc, sur les mastocytes, les polynucléaires basophiles, et toutes les cellules possédant des récepteurs susceptibles de réagir avec le fragment Fc des IgE (lymphocytes, macrophages, éosinophiles). Le contact entre l'antigène et les IgE ainsi fixées provoque la dégranulation de ces cellules et la libération d'amines vaso-actives. Les IgE sont ainsi à l'origine des manifestations d'hypersensibilité de type choc anaphylactique et autres désordres allergiques apparentés.

Les IgE jouent également un rôle dans l'immunité anti-parasitaire (helminthes).

### \*\*\* Spécificité des Ig.

Chaque molécule d'Ig comporte plusieurs sites actifs à savoir: le site anticorps proprement dit, et des sites antigéniques déterminant ainsi les différentes spécificités: isotypie (propre à l'espèce), allotypie (propre à l'individu), idiotypie (propre à la protéine) (fig.34).

Les Ig sont immunogènes; elles portent des déterminants antigéniques capables d'induire la synthèse d'anticorps spécifiques.

> **Spécificité isotypique**: correspond aux spécificités d'espèce. Elle est définie -par les différentes classes et sous-classes de chaînes lourdes:  $\gamma$ 1 à  $\gamma$ 4 (IgG1 à IgG4),  $\alpha$ 1 et  $\alpha$ 2



(IgA1 et IgA2),  $\mu$  (IgM),  $\epsilon$  (IgE),  $\delta$  (IgD).

-et par les classes des chaînes légères: Kappa, Lambda ( $\lambda 1$ ,  $\lambda 2$  et  $\lambda 3$ ).

Cette spécificité est retrouvée chez tous les individus d'une même espèce.

> **Spécificité allotypique:** est déterminée par des marqueurs antigéniques présents chez une partie des **individus d'une même espèce** (marqueurs ethniques). Elle est transmise de façon héréditaire et peut être schématiquement comparée à celle qui contrôle les groupes sanguins ou le système HLA. Cinq systèmes allotypiques sont connus chez l'homme (39):

- le système Km (porté par les chaînes légères Kappa),
- le système Gm (porté par les chaînes lourdes des IgG, réparti entre les sous-classes d'IgG sauf, semble-t-il, pour les IgG4),
- le système Am (comporte 2 facteurs exprimés sur les chaînes lourdes des IgA2),
- le système Isf (porté par le fragment Fc des IgG1),
- le système Mm (se trouve sur les IgM).

>**Spécificité idiotypique:** Il s'agit d'une **spécificité propre à l'immunoglobuline elle-même**, elle correspond à un anticorps de spécificité isotypique et allotypique connue. Le site responsable de cette spécificité se trouve sur le fragment Fab, dans les régions variables des chaînes légères et des chaînes lourdes, dans des régions proches du site anticorps. Elle est à l'origine de la production d'anticorps anti-idiotypes, spécifiques des déterminants idiotypiques portés par le site anticorps de l'Ig immunisante.

### \*\*\* Diversité des anticorps (39).

> Les Ig doivent être capables de reconnaître environ  $100 \cdot 10^6$  antigènes différents rencontrés dans la nature, ce qui est un nombre supérieur au nombre de gènes présents dans le génome humain.

Quatre mécanismes expliquent la génération de la diversité des anticorps (fig.34).

- . La variabilité des chaînes H et L: il existe un grand nombre de gènes distincts codant

chacun pour un domaine de la région variable (ayant une spécificité antigénique particulière). La variabilité de la séquence en acides aminés est concentrée dans 3 régions hypervariables encadrées par des résidus à peu près invariants de la séquence de base. Les régions hypervariables sont les zones de contact avec l'antigène.

. Les recombinaisons somatiques: un certain nombre de segments génétiques J et D se recombinent et deviennent adjacents au segment génétique V codant pour la principale partie de la région variable. Cela conduit à une protéine contenant des séquences codées par différents segments génétiques. Par exemple: les locus de la chaîne H combinent 3 segments pour produire l'exon VDJ qui codera pour le domaine  $V_H$ : 1 parmi plusieurs centaines de segments génétiques V se recombine avec 1 des 12 segments D et 1 des 4 segments J pour produire un gène fonctionnel VDJ dans la cellule B. La recombinaison est facilitée par des séquences particulières situées dans les introns. La diversité est encore augmentée par un facteur d'imprécision au niveau de la jonction VD et DJ (recombinaison différentielle). Pour les chaînes L, le même processus de recombinaison a lieu sauf qu'il n'existe pas de segment D.

. N'importe quelle chaîne L peut s'apparier avec n'importe quelle chaîne H: ce qui permet une amplification de la diversité.

. Les mutations somatiques ponctuelles: au cours de l'oncogénèse du lymphocyte B, un gène V originel peut muter et donner naissance à des gènes différents dans différents clones de cellules B. Les mutations se situent à la fois dans la séquence de base et dans les régions hypervariables.

> Les gènes des régions constantes ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\alpha$ ) des chaînes H sont situées en aval du segment VDJ recombiné. Chaque gène C (sauf  $\delta$ ) possède une séquence de commutation (=Switch) qui lui permet de recombiner avec VDJ. Ainsi, pour un même groupe de gènes VDJ de la région variable, la classe d'Ig (M, D, G, A, E) peut changer par simple commutation de la région constante de la chaîne H.

> Les Ig de membrane et les Ig sécrétées: l'Ig membranaire produite par une

cellule B (et qui lui sert de récepteur antigénique), et l'Ig que cette même cellule sécrète sont identiques, sauf pour une séquence d'acides aminés située à l'extrémité C-terminale de la chaîne lourde. L'Ig membranaire, plus longue, possède une séquence transmembranaire lui servant d'ancrage. Un mécanisme d'épissage différentiel de l'ARN-messager rend compte de l'expression alternative des 2 formes d'Ig.

\*Schéma de circulation des lymphocytes (40).

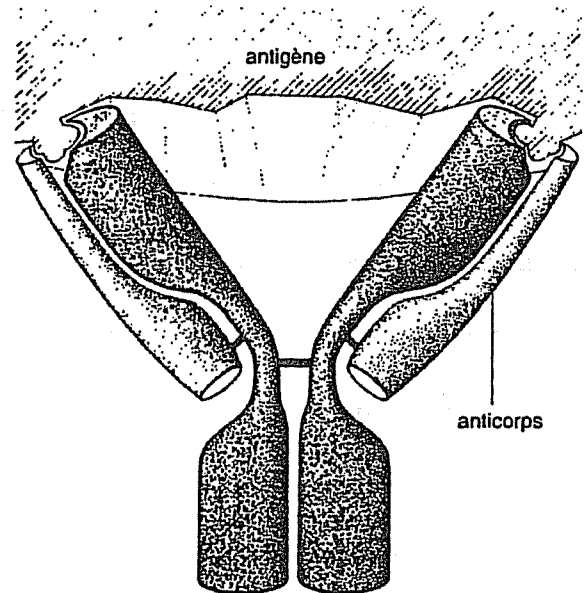
**Pour les lymphocytes B:** partis de la moelle, ils vont essentiellement à la rate et aux ganglions lymphatiques, où ils peuvent pénétrer à travers l'endothélium des veinules post-capillaires, séjourner et sortir par les lymphatiques efférents d'où ils gagnent ensuite le canal thoracique et la circulation sanguine. En cas de contact avec l'antigène, ces lymphocytes vont alors se transformer et les cellules effectrices de la réponse anticorps vont rester localisées dans l'organe lymphoïde secondaire tandis que les anticorps passent dans la circulation.

**Pour les lymphocytes T,** le schéma est plus complexe. Partis du thymus, ils peuvent passer de la circulation aux ganglions lymphatiques, gagner la rate, passer dans les tissus en traversant l'endothélium vasculaire et rejoindre alors un lymphatique afférent d'un ganglion. En cas de contact avec l'antigène, les cellules effectrices de la réponse immunitaire de type cellulaire quittent l'organe lymphoïde secondaire pour gagner la circulation sanguine.

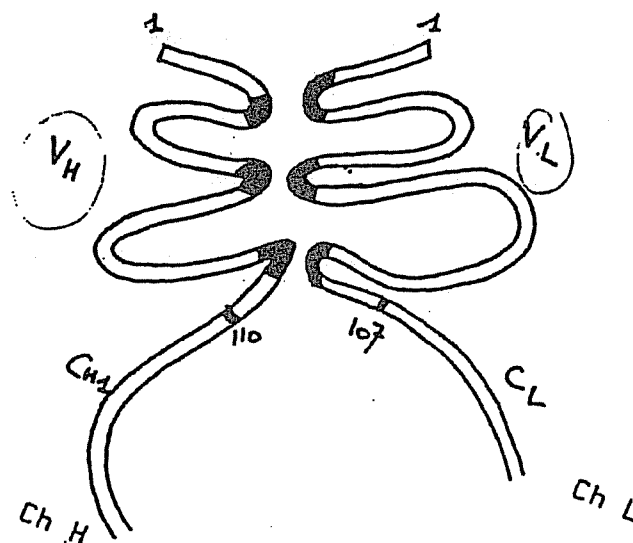
Enfin, après contact avec l'antigène, apparaissent quelques **lymphocytes à vie longue**, dites cellules à mémoire. Il s'agit essentiellement de lymphocytes T qui circulent pendant des années à travers l'organisme, à la recherche de l'antigène vis-à-vis duquel ils sont sensibilisés.

L'anticorps forme une double "pince", qui se fixe sur l'antigène au niveau de régions très précises, dont il reconnaît la structure. Chaque anticorps est donc spécifique d'un antigène, mais des antigènes différents peuvent avoir des points communs, c'est-à-dire des segments identiques.

**Figure 30: Une IgG au contact d'un antigène.**



**Figure 31: Participation des parties hypervariables des chaînes H et L à la constitution du site anticorps.**

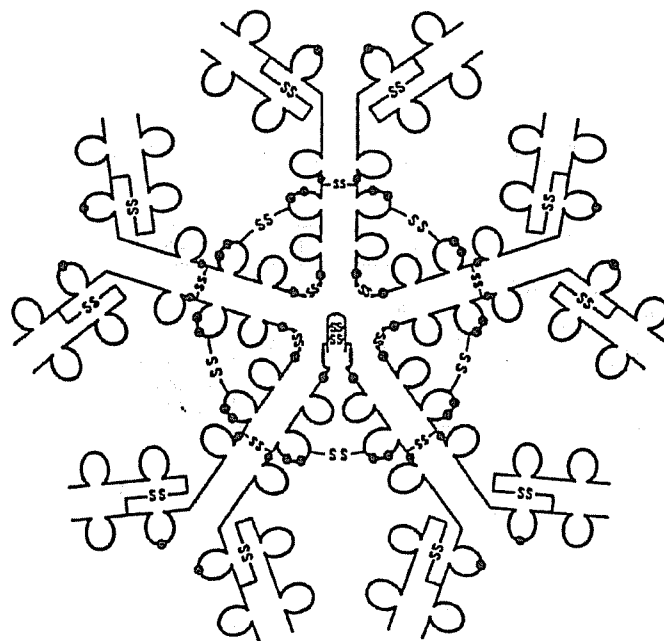


 Parties hypervariables

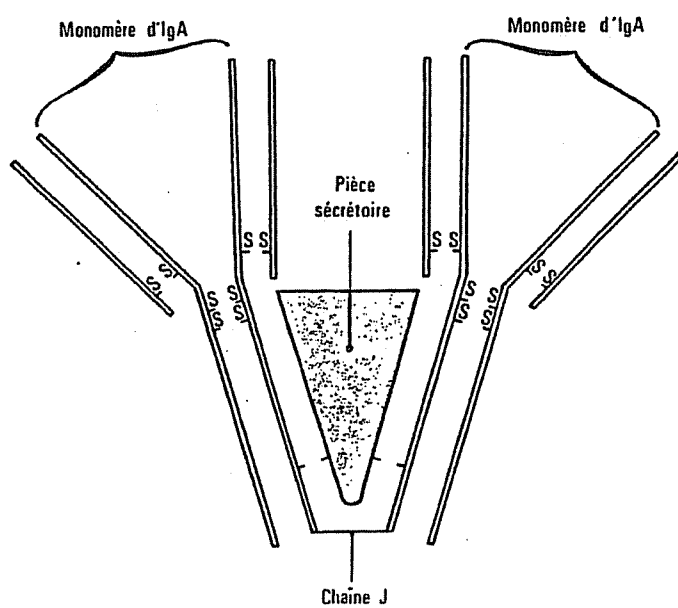
**Tableau 3: Propriétés des différentes classes d'immunoglobulines.**

| CLASSE Ig                          | IgG                         | IgA                                 | IgM          | IgD     | IgE               |
|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|--------------|---------|-------------------|
| SOUS-CLASSES                       | IgG1, IgG2<br>IgG3, IgG4    | IgA1,<br>IgA2                       | IgM1<br>IgM2 | ?       | ?                 |
| % des Ig                           | ≥ 80 %                      | 10 %                                | 6 %          | 0,2 %   | 0,01 %            |
| Taux sérique<br>(en g/l)           | 8 à 12                      | 2 à 4                               | 1,2          | 0,03    | 0,0001-<br>0,0007 |
| Constante<br>sédimentation         | 7 S                         | 7 S                                 | 19 S         | 6,5 S   | 7,9 S             |
| Poids moléculaire<br>(en daltons)  | 150 000                     | 160 000                             | 900 000      | 170 000 | 185 000           |
| Nombre unités<br>de bases          | 1                           | 1 à 5                               | 5            | 1       | 1                 |
| Demi-vie (jours)                   | <sup>21</sup><br>(IgG3 = 7) | 6                                   | 5            | 3       | 2 à 3             |
| Taux de synthèse<br>(en mg/kg/j)   | 40                          | 21                                  | 4            | 0,4     | ?                 |
| Taux de glucides                   | 2 %                         | 10 %                                | 10 à 12 %    | 11 %    | 12 %              |
| Fixation du<br>complément          | +                           | (sauf<br>forme<br>d'imère<br>d'IgA) | +            | -       | -                 |
| Fixation aux<br>monocytes          | +                           | -                                   | -            | -       | -                 |
| Fixation aux<br>mastocytes         | -                           | -                                   | -            | -       | -                 |
| Transfert placentaire              | +                           | -                                   | -            | -       | -                 |
| Présence<br>dans les<br>sécrétions | active                      | -                                   | +            | -       | -                 |
|                                    | passive                     | +                                   | -            | -       | +                 |

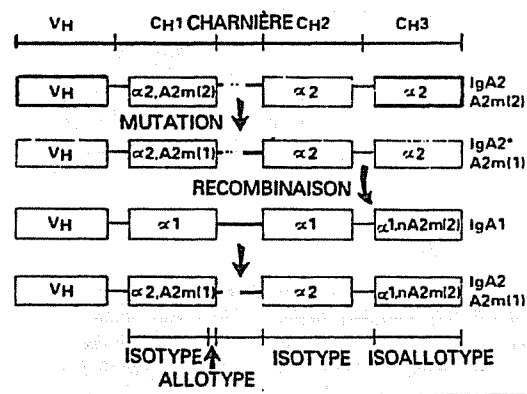
**Figure 32: Structure schématique de l'IgM sérique.**



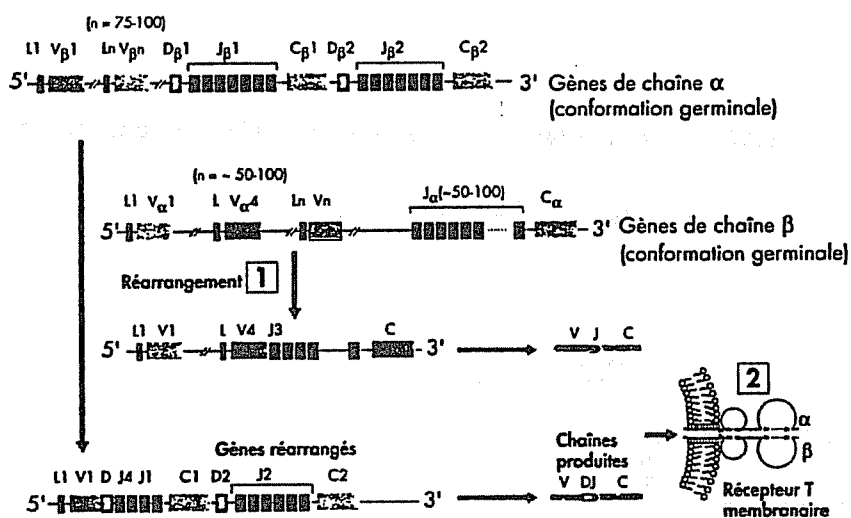
**Figure 33: Schéma d'une IgA sécrétoire.**



**Figure 34: Localisations moléculaires des allotypes, isotypes, au sein des chaînes  $\alpha$  humaines. (Les mécanismes possibles à l'origine de l'évolution des gènes des régions C de la chaîne  $\alpha$  sont signalés).**



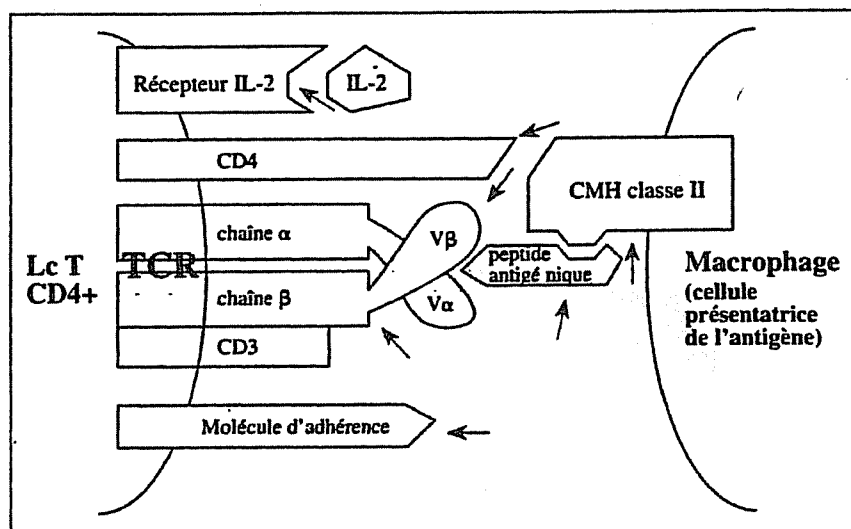
**Figure 35: Réarrangement des gènes du récepteur T humain ( $\alpha, \beta$ ).**



La diversité du récepteur T, qui permet la reconnaissance de multiples fragments d'antigènes associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, est générée grâce au réarrangement de segments de gènes dont l'association aléatoire génère le domaine variable d'une chaîne  $\alpha$  et celui d'une chaîne  $\beta$  (VJ et VDJ respectivement) (1). La chaîne exprimée sur la membrane du lymphocyte T (2) est constituée d'un domaine variable et d'un domaine constant. Le site de reconnaissance de l'antigène associé à une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité est formé par l'association du domaine variable de chacune des deux chaînes.



**Figure 36: Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T.**

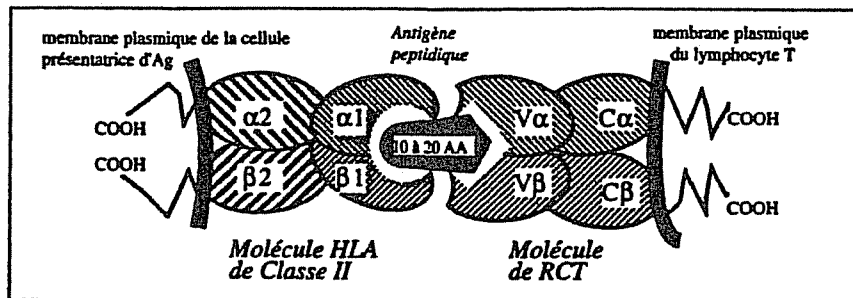


*Niveaux possibles d'immuno-intervention (flèches).*

*Lc : lymphocyte ; TCR : récepteur T ; IL : interleukine ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité.*

Figure 24: Schéma du complexe tri-moléculaire intervenant dans la reconnaissance d'un

Antigène.



L'antigène peptidique (10 à 20 acides aminés) est présenté par une cellule du type macrophage, sur la molécule HLA de classe II, au lymphocyte T. Ce dernier reconnaît le couple antigène - molécule HLA par l'intermédiaire de son récepteur RCT. Les molécules HLA de classe II et les RCT sont formés de 2 chaînes  $\alpha$  et  $\beta$ .

Figure 25: Les structures de reconnaissance.

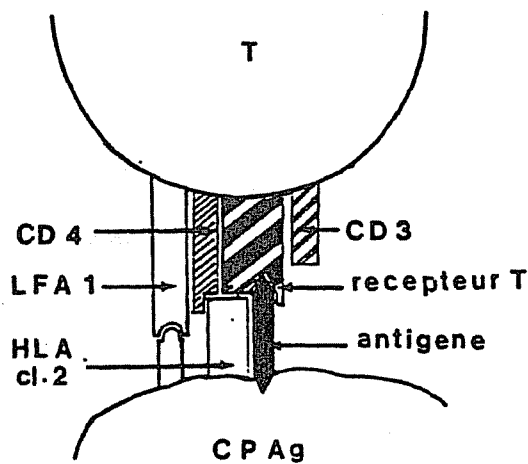
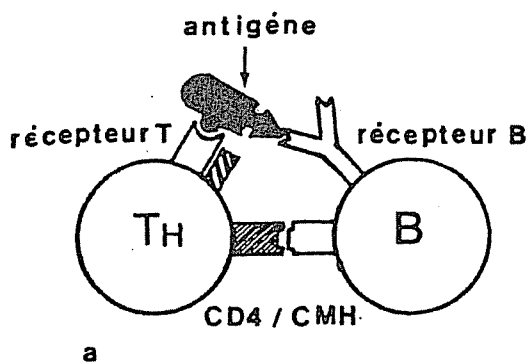


Figure 26: Interaction des lymphocytes T helper et des lymphocytes B.

a: Contact cellulaire.



b: Facteurs solubles.

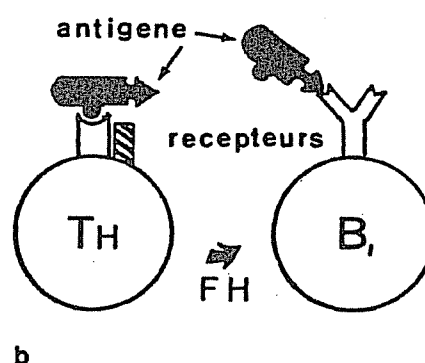
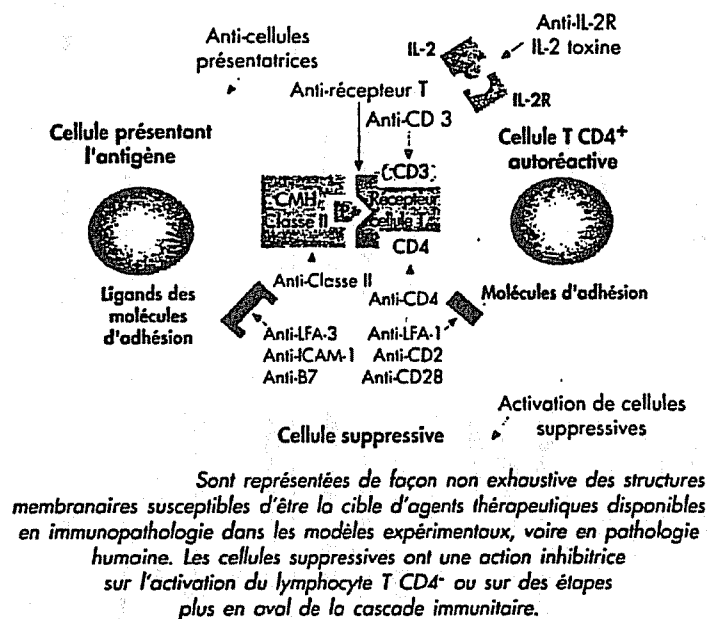


Tableau 2: Principales cytokines.

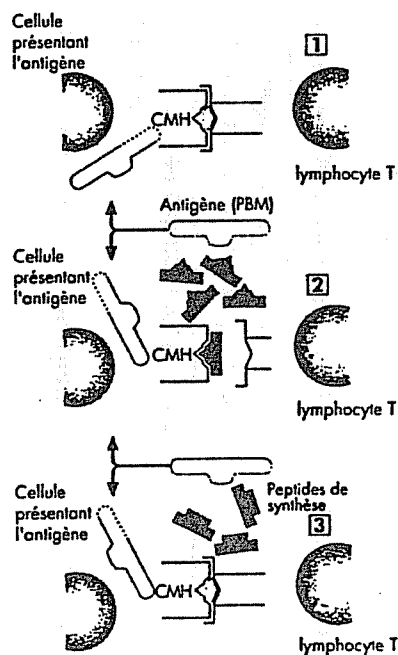
| Nom  | Autres appellations  | source de production                                                    | Action                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IL-1 | LAF                  | Surtout CP Ag                                                           | -1ère cytokine intervenant dans la maturation des lymphocytes T et B entraînant une activation et une migration de ces cellules;<br>-favorise toutes les étapes de la réaction inflammatoire;<br>-rôle majeur dans les infections en augmentant la température et en mobilisant les réserves de l'organisme afin de synthétiser les protéines nécessaires.                                                                             |
| IL-2 | TCGF                 | Lymphocytes T activés (T helper)                                        | -agit uniquement sur les cellules du système immunitaire et principalement sur les lymphocytes T en stimulant leur prolifération, la synthèse des cytokines par les CD4+ et la cytotoxicité des CD8+;<br>-transforme les cellules NK en cellules LAK, cytotoxiques pour les cellules tumorales;<br>-indispensable à l'expression de l'hypersensibilité retardée;<br>-transforme les macrophages déjà activés en cellules cytotoxiques. |
| IL-3 | Multi-CSF<br>HCSF    | Lymphocytes T                                                           | -maturation des cellules souches totipotentes et érythroblastiques;<br>-entraîne aussi la maturation des lymphocytes pré-T et peut-être pré-B.                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| IL-4 | BSF-1                | C e r t a i n e s populations de lymphocytes T ne sécrétant pas l'IL-2. | -activation des lymphocytes B: elle est un facteur de commutation positive des lymphocytes B;<br>-action sur les macrophages dont elle augmente la cytotoxicité;<br>-action régulatrice freinatrice de la RI cellulaire.                                                                                                                                                                                                               |
| IL-5 | BCGF-2<br>TRF<br>EDF | Lymphocytes T activés (T helper)                                        | -induit la prolifération des lymphocytes B<br>-augmente la synthèse des IgM, IgG, IgA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

**Figure 37A: Interaction entre la CPAg et le lymphocyte TCD4+ autoréactif.**



**Figure 37B: Approches peptidiques.**

- 1 : reconnaissance sur une molécule du CMH d'un peptide immunodominant dérivé de la PBM par le lymphocyte T autoréactif.
- 2 : inhibition de cette interaction par un peptide de synthèse se liant avec une forte affinité à la molécule du CMH.
- 3 : absence d'inhibition par un peptide de synthèse n'ayant aucune affinité pour la molécule du CMH.



## **b) Désordres immunitaires dans la SEP.**

Il existe des signes multiples d'activation cellulaire dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le système nerveux central (SNC).

**Globalement, il existe:**

-> Une pléiocytose et une synthèse locale (SNC, LCR) d'IgG si marquée qu'elle représente un des piliers diagnostiques de la maladie.

-> De plus, grâce à de nouvelles techniques modernes, différentes anomalies ont pu être mises en évidence (41) comme:

- l'apparition de cytokines (42) (43),
- l'apparition des antigènes HLA de classe II à la surface des lymphocytes T et des astrocytes,
- l'augmentation de la synthèse d'ADN dans les lymphocytes T,
- l'apparition de récepteurs à l'interleukine 2 à la surface des lymphocytes T.

**Plus précisément, trois types de perturbations sont rencontrées (45).**

**\*\*\* Une hyperactivité des lymphocytes B avec synthèse d'IgG dont le taux augmente dans le LCR et le système nerveux central.** Il s'agit principalement d'IgG de type 1 dont la distribution est oligoclonale en électrophorèse (46). Ceci signifie que la synthèse excessive porte sur un nombre restreint de clones d'IgG. Cette répartition oligoclonale est observée chez plus de 85% des patients atteints de SEP (47) (48). A noter qu'elle présente un profil différent d'une plaque à l'autre...

Que représente cette production élevée d'IgG dans le LCR? Dans d'autres maladies telles que la neurosyphilis, la maladie de Lyme, la panencéphalite sclérosante subaigüe et la myélopathie associée à HTLV-1, on retrouve une augmentation des immunoglobulines dirigées contre l'agent infectieux. Dans la SEP, on peut trouver des titres élevés d'anticorps anti-virus spécifiques de la rougeole, de l'herpès, de l'influenzae, de la rubéole, des oreillons, mais cette élévation n'est ni constante, ni associée aux phases évolutives de la maladie et peut-être pareillement observée dans

le sang (51). Aucun antigène ou agent infectieux en particulier n'a pu être formellement impliqué à ce jour: soit la SEP est induite par un agent infectieux non identifié, soit elle est due à un défaut de régulation du système immunitaire et, dans ce cas, la production accrue d'IgG dans le LCR reflète cette anomalie.

**\*\*\* Une défaillance des lymphocytes T-suppresseurs:**

Elle a été démontrée dans le sang périphérique, d'abord à l'aide de tests fonctionnels, puis avec l'étude du marqueur membranaire correspondant CD8.

Elle a également été retrouvée dans le LCR et le système nerveux central.

Plus récemment, une diminution du nombre des lymphocytes portant les marqueurs CD4 et CD45 (Ces lymphocytes fonctionnent comme des "inducteurs de la suppression") a été constatée dans le sang, le LCR et le système nerveux central (49).

**\*\*\* Une hyperactivité des lymphocytes T-helper:** elle a été constatée par l'augmentation du nombre des lymphocytes porteurs des antigènes CD4 et CD29, qui sont des "inducteurs de la facilitation"(50).

*=>Ainsi, les différentes perturbations immunologiques forment un tout cohérent. Le déséquilibre fonctionnel associe une hyperactivité des systèmes amplificateurs et une défaillance des systèmes freinateurs. Ceci aboutit donc à un emballement des effecteurs de l'immunité, d'où l'augmentation de la synthèse des plasmocytes et des IgG (effecteurs de l'immunité humorale).*

NB: De plus, il existe une association entre la SEP et les gènes codant pour les récepteurs des lymphocytes T (52). Les malades atteints de SEP présentent un "répertoire germinal" (cf p47) légèrement différent de celui des sujets normaux de même origine ethnique et géographique. C'est ainsi qu'un certain type de chaîne  $\alpha$  est souvent retrouvé chez les malades anglo-saxons ou japonais (53). De même, un certain type de chaîne  $\beta$  est volontiers rencontré chez les malades caucasiens porteurs de l'antigène HLA-DR2, du moins chez ceux dont la maladie évolue selon le mode progressif d'emblée (54) (55) (56).

### **Les anomalies immunologiques constatées ont-elles une valeur pathogène ?**

Pour l'instant, sans pouvoir répondre de façon catégorique, il existe de fortes présomptions en ce sens. Tout d'abord, le fait que la susceptibilité envers la SEP soit associée au système HLA et aux gènes codant pour les récepteurs des lymphocytes T a une valeur théorique importante. En effet, on sait que la molécule HLA exprimée à la surface d'une cellule du type macrophage sert à présenter l'antigène au lymphocyte T qui la reconnaît simultanément avec l'antigène dont il est spécifique. Ainsi, on peut imaginer que certains couples molécule HLA-TCR soient plus efficaces que d'autres pour s'ajuster à un antigène déterminé et aboutir à la réaction immunitaire qui en est spécifique. De plus, la constance des réactions immunologiques et la grande stabilité de certaines d'entre elles au cours de la SEP est un argument supplémentaire en ce sens. Ainsi, le profil oligoclonal des IgG du LCR est stable au fil des ans et est caractéristique de chaque malade, un peu comme des empreintes digitales (46). Cette restriction oligoclonale vient d'ailleurs d'être retrouvée pour les TCR des lymphocytes T au sein des lésions cérébrales (57).

Ainsi, la SEP pourrait s'expliquer en partie par un processus auto-immun anormal responsable de la démyélinisation du système nerveux central (58), par analogie avec l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE). Ce processus auto-immun implique donc une activation sélective des cellules T helper et T cytotoxiques (dirigés contre les constituants de la myéline) avec, en parallèle, une diminution de l'activité des lymphocytes T suppresseurs. De plus, dans certains cas, des auto-anticorps dirigés contre les oligodendrocytes et la protéine basique myélinique (PBM) ont été détectés dans le sang ou le LCR. Ces recherches induisent donc les raisons des traitements immuno-suppresseurs et leur possible efficacité, et l'aggravation sous l'effet d'immuno-stimulants comme l'interféron  $\gamma$  (45).

Ainsi, si le SNC, bien que protégé par la barrière hémato-méningée, est devenu le siège d'une réaction immunitaire, la question reste de savoir contre quel(s) antigène(s) est dirigée cette puissante réaction immune. Pourrait-il s'agir d'auto-antigènes appartenant au tissu nerveux ?

Mais dans ce cas, quel est le facteur déclenchant de cette réponse immune agressive? L'étude du modèle expérimental de maladie auto-immune, l'EAE, apporte des éléments de réponse concernant la possibilité d'une auto-immunisation à l'égard des constituants du SNC.

## **2- Le modèle animal ou l'encéphalomyélite allergique expérimentale (EAE).**

C'est un modèle animal de maladie auto-immune démyélinisante du SNC. La ressemblance des caractéristiques anatomo-pathologiques de la SEP et de ce modèle animal, suggère fortement la participation d'un processus auto-immun dans le développement de la SEP (32).

### **a) Origine (59).**

Ce modèle expérimental a été élaboré à la suite d'accidents causés par la vaccination antirabique. Les premiers vaccins utilisaient un virus rabique cultivé sur de la moelle épinière et leur injection à l'homme fut à l'origine de maladies inflammatoires du système nerveux central appelées encéphalomyélites. Une forme assez proche de cette encéphalomyélite aiguë humaine post-vaccinale a ensuite été provoquée expérimentalement chez un animal par des injections intramusculaires d'extraits de substance blanche issus du cerveau d'un autre animal atteint par la maladie. Ceci démontrait que les antigènes du système nerveux sont responsables des accidents neurologiques observés. Par la suite, l'injection d'homogénats de système nerveux émulsionnés dans de l'adjuvant (complet de Freund) a permis le développement d'une forme accentuée d'encéphalomyélite chez le singe, le lapin, ou le cobaye. Actuellement, on utilise de préférence les rats et les souris car on peut obtenir des souches consanguines pures, syngéniques, permettant des transferts cellulaires par exemple. L'animal développe 10 à 20 jours après immunisation, une EAE de forme aiguë, hyperaiguë ou évolutive.



## **b) Physiopathologie de l'EAE.**

**\*\*\* Facteurs "encéphalitogènes":** les antigènes responsables des lésions de l'EAE déclenchent une réaction spécifique *au niveau de la myéline du système nerveux central*. Ces molécules antigéniques responsables de l'activité encéphalitogène ont été isolées à partir de la myéline du SNC; au sein de ces molécules, les épitopes ont été localisés. Une même molécule peut présenter plusieurs épitopes.

Différents travaux (66) suggèrent que le *processus initial de l'EAE pourrait être déclenché contre la protéine basique myélinique (PBM)*, molécule la plus encéphalitogène qui est un polypeptide constituant normal de la myéline. Sa séquence d'acides aminés est hautement conservée parmi les différentes espèces animales. Cependant, chaque espèce (et même selon les souches) reconnaît des épitopes distincts sur la molécule; ainsi, le système immunitaire des différentes souches de souris, par exemple, ne "voit" pas la même portion de la PBM.

NB: La démyélinisation pourrait faire intervenir des réponses immunes, humorale et cellulaire, dirigées contre d'autres constituants de la myéline présentant une activité encéphalitogène: la PLP (*Proteolipid protein*), la MAG (*myelin-associated glycoprotein*), la MOG (*myelin oligodendroglia protein*) et des gangliosides (64).

### **\*\*\* Facteurs de prédisposition à l'induction et à l'évolution de l'EAE.**

**Animaux utilisés:** la susceptibilité à l'EAE et son évolution diffèrent d'une espèce à une autre et, au sein d'une même espèce, elles varient d'une souche à une autre. On sait que:

Le développement de l'EAE est génétiquement contrôlé, lié au moins partiellement et de façon polygénique au complexe majeur d'histo-compatibilité (65).

La propriété de développer une forme aiguë d'EAE (et de guérir), ou une forme évolutive ou bien encore d'être résistant implique un mécanisme de régulation d'auto-immunité.

**Adjonction d'un adjuvant:** la présence de mycobactéries dans la préparation immunogène facilite l'induction de l'EAE.

**\*\*\* Rôle des lymphocytes T dans le développement de l'EAE (67).**

Les clones lymphocytaires T constituent un matériel de choix (car homogène et relativement stable) pour l'étude de la reconnaissance antigénique, du récepteur T pour l'antigène, des propriétés fonctionnelles des lymphocytes auto-immuns et de la régulation de l'EAE.

*Expérimentalement, l'EAE peut être produite par l'injection sous-cutanée de cellules lymphoïdes d'animaux atteints, vers des animaux receveurs normaux et de même souche (68).*

Ce transfert adoptif de la maladie est inefficace si l'injection est faite directement dans le système nerveux central, ce qui souligne la participation du compartiment systémique dans le développement de la maladie.

De façon plus précise:

Il s'agit de *lymphocytes T helper CD4+ activés spécifiques de la protéine basique myélinique*.

Le lymphocyte T CD4+ spécifique de la PBM reconnaît par son récepteur T CD3 l'épitope porté par un fragment peptidique de la protéine (fig.36).

A partir de ces cellules lymphoïdes peuvent être développés des lignées et des clones lymphocytaires T CD4+, monospécifiques (c'est-à-dire que chaque clone reconnaît un seul épitope sur une molécule antigénique donnée - cf précédemment).

|                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Le récepteur T de la PBM utilise un nombre limité de gènes codant pour les parties variables de la chaîne $\beta$ chez les souches pures de rats et de souris. La majorité des récepteurs T des lymphocytes anti-PBM expriment la même région variable: V $\beta$ 8.2 (67). |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Comme vu précédemment: " ... Le fragment peptidique est présenté au récepteur T par la CPAg (cellule présentant l'antigène), par exemple un macrophage, en association avec les molécules CMH de classe II. Cette reconnaissance de l'antigène restreinte par le CMH induit l'activation cellulaire (attestée par l'expression accrue de molécules telles que le récepteur pour l'interleukine-2, les molécules d'adhérence, les molécules CMH de classe II...), ce qui va déclencher un programme fonctionnel complexe chez le lymphocyte T..."

A ce stade d'activation, *le lymphocyte T CD4+ anti-PBM exerce in vitro diverses fonctions (cytotoxicité et coopération cellulaire pour la production d'anticorps anti-PBM) et peut bloquer la conduction nerveuse. In vivo, le lymphocyte T CD4+ anti-PBM migre dans le système nerveux central en traversant la barrière hémato-méningée et induit une EAE (69).* En général, l'EAE est associée avec un état d'hypersensibilité retardée à la protéine basique myélinique (fig. 37A, 37B)

\*\*\* De plus, **l'intervention de l'immunité humorale** dans le processus est suggérée par l'aggravation des lésions démyélinisantes à la suite de l'administration systémique d'anticorps spécifiques du système nerveux central.

=> En conclusion, il apparaît bien que l'EAE soit une maladie de nature auto-immune, et l'on retient 3 arguments expérimentaux en faveur de ce fait:

- présence chez l'animal receveur d'anticorps déviant le complément en présence de facteur encéphalitogène et exerçant une action démyélinisante sur les cultures de tissus nerveux.
- transmission de l'encéphalite non par le sérum mais par les lymphocytes de l'animal sensibilisé (immunité de type retardée).
- inhibition par les corticoïdes et les immunodépresseurs.

### **c) Aspects cliniques et histologiques de l'EAE.**

Les signes cliniques apparaissent de façon retardée après l'injection, et consistent principalement en une *paralysie flasque des membres postérieurs* pouvant s'étendre aux membres antérieurs, accompagnée de troubles sphinctériens.

Le tableau histologique est caractérisé par une augmentation de la perméabilité vasculaire, *une infiltration de cellules lymphoïdes notamment de lymphocytes T, dans les espaces méningés et dans les zones périveineuses de la substance blanche (70).* Les zones d'infiltration de *prédilection* concernent les régions périventriculaires, les plexus choroïdes, le pédoncule cérébral, le bulbe et la région lombo-sacrée de la moëlle épinière. La démyélinisation est particulièrement

importante chez les animaux présentant une forme rémittente ou progressive d'EAE.

#### **d) Traitements de l'EAE:**

Le progrès des connaissances sur les caractéristiques et les fonctions de la sous-population des lymphocytes T CD4+, spécifiques de la PBM a permis de développer différentes stratégies thérapeutiques pour réguler l'auto-immunité. Le but est de développer des formes d'immunothérapies spécifiques en utilisant les "outils" les plus sélectifs possibles pour neutraliser l'action des lymphocytes pathogènes.

Pour prévenir ou guérir l'EAE, on peut ainsi intervenir à différents niveaux qui définissent les trois principaux modes de traitement de l'EAE (fig.36, 37A):

##### **\*\*\* Par blocage de la présentation antigénique:**

- > en administrant des anticorps anti-molécules du CMH de classe II.
- > en injectant des peptides non "encéphalitogènes" dont la séquence mime celle des peptides "encéphalitogènes" (copolymère 1).

**\*\*\* Par action directe sur les lymphocytes CD4+:** le traitement diffère en fonction de la molécule cible. Ainsi, si la molécule cible est:

- le CD4+, le traitement se fera par anticorps anti-CD4+.
- les molécules d'adhérence, le traitement se fera par anticorps anti-VLA-4 ou anti-ICAM-1 (71).
- le récepteur pour l'IL-2, le traitement sera de l'interleukine-2 couplée à une toxine (72) (73).
- le récepteur T, plusieurs traitements sont possibles:
  - .vaccination par des lymphocytes T anti-PBM activés et atténués ou injectés en nombre subpathogène (74),
  - .peptides du TCR + un adjuvant (75),
  - .Anticorps anti-TCR (Vβ8.2) (76).

##### **\*\*\* Par tolérance orale.**

Au cours de ces dernières années, des essais fructueux de traitement de l'EAE ont été obtenus chez des rats Lewis traités per os par la protéine basique myélinique. Ceux-ci deviennent

résistants à l'induction de l'EAE. Cette résistance peut être transmise à des receveurs syngéniques normaux par transfert de lymphocytes T CD8+ qui sécrètent une cytokine, appelée TGFβ (*transforming growth factor*), capable d'inhiber, du moins partiellement, l'EAE (77) (78).

#### **e) De l'EAE à la SEP (tableau 4).**

Sans toutefois l'établir, la nature auto-immune de la SEP est suggérée par la parenté de ces caractéristiques anatomo-pathologiques à celles de l'EAE, ainsi que par les anomalies immunitaires et par l'effet d'aggravation du traitement par l'interféron γ chez les patients atteints de SEP.

\*\*\* Le facteur déclenchant le processus auto-immun pourrait être une infection virale.

Pour défendre cette hypothèse, il existe un autre modèle animal expérimental: l'infection du système nerveux du rat Lewis par un coronavirus entraîne une encéphalite avec auto-immunisation contre la PBM. Cette encéphalite est transférable chez un receveur syngénique normal par des cellules lymphoïdes du rat immunisé, en l'absence de particules virales détectables (63).

La sensibilisation des lymphocytes T aux antigènes myéliniques (\*), consécutive à une infection virale, pourrait s'effectuer en accord avec un (ou plusieurs) des mécanismes hypothétiques suivants:

- la destruction de la myéline par le virus entraîne la libération d'immunogènes;
- une partie d'un antigène myélinique est incorporée à l'enveloppe virale;
- une réaction croisée existe entre un antigène viral et un constituant de la myéline;
- des anti-idiotypes réagissent avec les récepteurs du virus sur la myéline;
- l'infection virale induit l'activation de l'endothélium vasculaire, des macrophages et de la glie;

il en résulte une augmentation de l'expression des produits des gènes du CMH à leur surface et de la présentation des antigènes myéliniques solubles par ces cellules (65);

-l'infection virale induit l'activation des lymphocytes T spécifiques de la protéine basique myélinique.

*(\*) Les auto-antigènes peuvent être représentés par plusieurs molécules, mais la protéine basique myélinique (PBM) a semblé être pendant longtemps la cible la plus probable. Des travaux plus récents révèlent une sensibilisation des lymphocytes de patients atteints de SEP à la PLP (proteo-lipid protein), la MAG (myelin-associated glycoprotein) et la MOG (myelin oligodendroglia protein).*

\*\*\* L'existence de clones T réactifs à la PBM chez les patients atteints de SEP mais aussi chez des sujets sains, indique que les cellules T réactives aux constituants du système nerveux central font partie du répertoire normal des lymphocytes T. La fréquence des clones T spécifiques de la PBM serait significativement plus élevée dans le sang et le LCR des malades atteints de SEP que chez les sujets sains. Cette constatation interroge sur l'existence de différences dans la réponse immune à la PBM entre les sujets atteints de SEP et les sujets sains. En ce qui concerne la reconnaissance:

-> Il est très probable que les lymphocytes T anti-PBM des sujets atteints de SEP et les lymphocytes T anti-PBM des sujets sains reconnaissent les mêmes épitopes... Environ une dizaine d'épitopes ont été identifiés dont trois sont fréquemment reconnus par les lymphocytes T des 2 groupes (malades et sujets sains).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Il s'agit des peptides correspondant aux séquences d'acides aminés 1-27, 89-99 (épitope situé au milieu de la molécule, dans la même région que l'épitope reconnu par un type particulier de souris et adjacent à celui reconnu par le rat Lewis) et 154-172 de la PBM (79) (80). |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

-> Chez les sujets atteints de SEP, une utilisation limitée du récepteur T par les lymphocytes T anti PBM a été soupçonnée, mais les résultats restent contradictoires (81). Une étude comparative (sujets atteints / sujets sains) du récepteur T des lymphocytes pourrait apporter des

éléments d'information déterminants. Mais, ceci semble difficile car il existe (82) une hétérogénéité de réarrangement des gènes codant pour les chaînes  $\beta$  du récepteur T, donc une diversité des récepteurs parmi les individus. Néanmoins, chez un individu donné, cette diversité est très limitée...

\*\*\* Compte tenu des données épidémiologiques (cf chapitre), une autre question qui se pose est de savoir s'il existe des associations préférentielles entre les molécules HLA et les épitopes de la PBM. Les résultats d'une étude suggèrent une tendance des sujets atteints de SEP, HLA-DR2+, à reconnaître le peptide 84-102. Mais il est actuellement difficile de conclure. En effet, si la présentation du peptide antigénique aux lymphocytes est restreinte par les molécules HLA-DR pour la majorité des lignées anti-PBM, la reconnaissance d'un épitope par le lymphocyte n'est pas restreinte à un seul allèle HLA-DR. Ainsi, la molécule HLA-DR2, en particulier, est une molécule très "permissive" capable de présenter jusqu'à 8 épitopes différents..

#### **f) Conclusion.**

Que la réponse inflammatoire auto-immune de la SEP soit un événement secondaire à une infection virale ou non, certaines des approches thérapeutiques élaborées pour l'EAE, visant à neutraliser les lymphocytes activés, méritent d'être transposées à la SEP (fig.38).

Les stratégies actuelles ont pour but de substituer à une immunodépression générale, un ciblage le plus spécifique possible des lymphocytes T. Malgré les difficultés rencontrées, quelques protocoles portant sur des petits groupes de patients atteints de SEP, notamment aux Etats-Unis, sont en cours d'évaluation. Ainsi, bien que l'identité (des) de l'auto-antigène(s) reste hypothétique, des essais thérapeutiques utilisant le copolymère 1 (simulant la PBM) donnent des résultats plutôt encourageants depuis quelques années (83).

L'administration per os de protéine basique myélinique fait partie d'un protocole plus récent. Dans les souches consanguines pures de rats et de souris, l'utilisation du récepteur T par les lymphocytes T spécifiques de la PBM est limitée et permet un traitement dirigé contre celui-

ci. Par contre, dans l'espèce humaine, il existe une grande diversité de ces récepteurs T, ce qui imposerait une thérapie adaptée à l'individu. Deux protocoles sont actuellement à l'étude:

-1° les patients sont vaccinés contre leurs propres cellules T, fixées ou irradiées;

-2° les patients reçoivent des injections d'un peptide homologue à une région d'une des chaînes du récepteur T (V $\beta$ 5.2).

Mais, il est encore trop tôt pour savoir si le traitement modifie l'évolution de la maladie.

Un nouveau champ d'investigations s'ouvre grâce à l'essor des informations concernant les molécules d'adhérence. Celles-ci interviennent directement dans les interactions des cellules immunes avec les cellules endothéliales des vaisseaux cérébraux. La migration des lymphocytes dans le système nerveux central à travers la barrière hémato-méningée est une étape cruciale pour laquelle les lymphocytes doivent préalablement adhérer aux cellules de l'endothélium vasculaire cérébral. Une meilleure connaissance des événements précoces impliqués dans le développement des lésions devrait donc fournir une base de recherches à des fins thérapeutiques (fig.39).

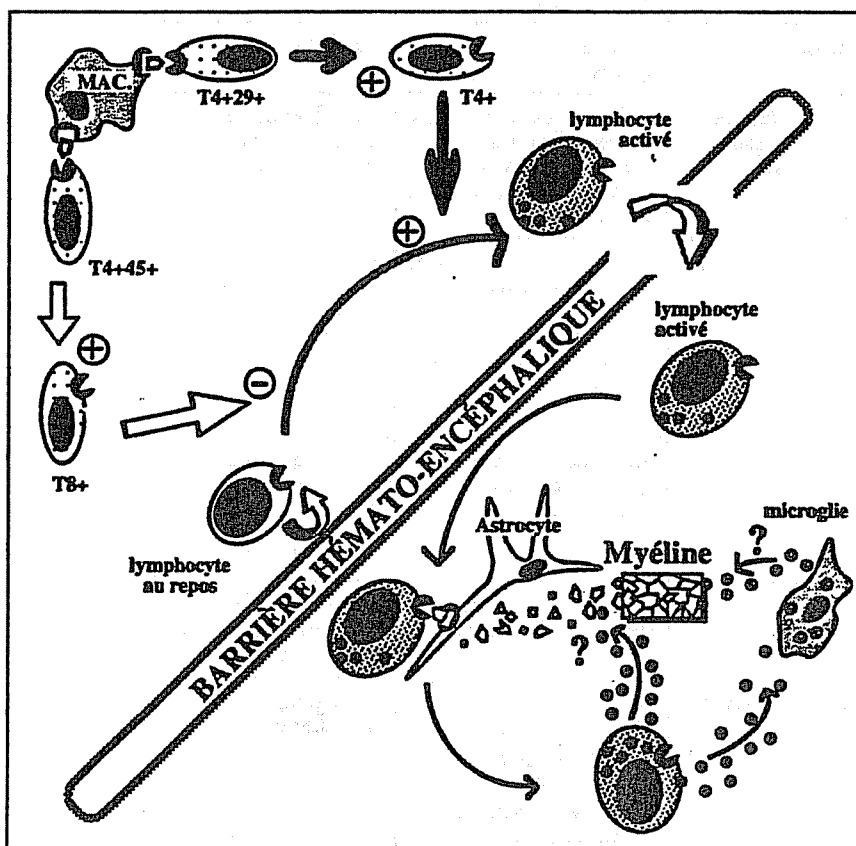


**Tableau 4: Différences entre EAE et SEP.**

| Agent causal (immunogène)                                    |                                       | <u>E.A.E.</u><br>protéines cérébrales,<br>protéine basique<br>en particulier                                                      | <u>S.E.P.</u><br>inconnu (s)                                                             |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Facteur génétique                                            |                                       | prouvé<br>(races résistantes)                                                                                                     | possible (probable)                                                                      |
| Réponse<br>immunitaire<br>à<br>des<br>antigènes<br>cérébraux | 1) cellulaire<br>(lymphocy-<br>taire) | oui : cuti-réaction, tests<br>de transformation<br>blastique et du M.I.F.,<br>cytotoxicité sur cultures<br>myélinisées            | non démontrée<br>encore de façon<br>formelle (résultats<br>contradictaires)              |
|                                                              | 2) humorale                           | — présence d'anticorps<br>anti-protéine<br>basique<br>— effet démyélinisant<br>du sérum sur les<br>cultures de tissu<br>myélinisé | — pas d'anticorps<br>anti-protéine<br>basique<br>— effet démyélini-<br>sant : <i>id.</i> |
| Mode évolutif                                                |                                       | accident en règle uni-<br>que, mortel ou conférant<br>l'immunité                                                                  | rechutes successives<br>sans acquisition<br>d'une immunité<br>(= défaut<br>immunitaire)  |
| Lésions                                                      |                                       | cellulaires : pas ou peu<br>de démyélinisation                                                                                    | démyélinisation<br>avec peu de dégâts<br>cellulaires                                     |
| Suppression de la maladie                                    |                                       | possible, par :<br>1) protéines basiques<br>hétérologues ou<br>modifiées<br>2) certains immuno-<br>suppresseurs                   | inconnue,<br>actuellement                                                                |

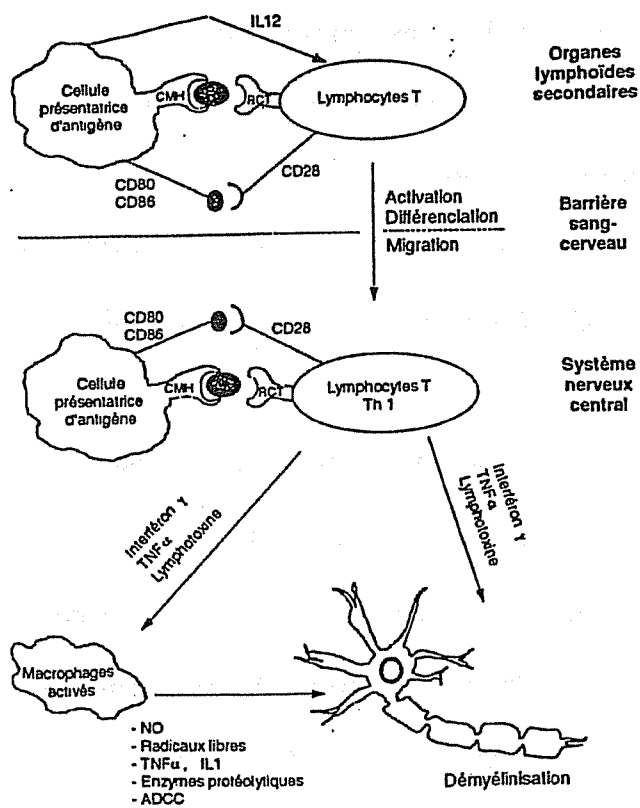
**Figure 38: Conception étiopathogénique actuelle de la SEP**

(d'après Hafler et Weiner 1989).



*L'activation des clones lymphocytaires spécifiques de l'antigène-cible myélinique se fait à l'échelon systémique, en dehors du système nerveux central. Elle peut être provoquée par un virus partageant une ressemblance moléculaire avec cet antigène myélinique et présenté par un macrophage (MAC) aux lymphocytes T régulateurs. Elle est amplifiée par le déséquilibre fonctionnel entre les lymphocytes T facilitateurs, qui sont hyperactifs (flèches noires), et les lymphocytes suppresseurs, qui sont hypoactifs (flèches blanches). Le lymphocyte T activé traverse la barrière hémato-encéphalique. Il réagit avec l'antigène myélinique, à condition que celui-ci soit présenté sur une molécule HLA, fonction qui pourrait être assurée par les astrocytes. La myélinotoxicité peut aussi être la conséquence de l'activation de la microglie en réponse aux substances solubles libérées par le lymphocyte activé.*

**Figure 39: Processus de démyélinisation.**



### **3-La théorie génétique.**

#### **a) Généralités:**

Comme nous l'avons déjà vu dans le chapitre Epidémiologie, terrain génétique et facteur d'environnement semblent nécessaires pour permettre le développement de la SEP, comme d'ailleurs pour la plupart des maladies auto-immunes. L'incertitude demeure quant à la puissance respective de chacun de ces facteurs.

On rappelle que les études épidémiologiques se heurtent à de nombreux problèmes méthodologiques: faible population concernée, long délai d'apparition des premiers symptômes, formes asymptomatiques seulement authentifiables par imagerie IRM.

Toutefois, certains arguments en faveur du rôle de la prédisposition génétique ressortent:

1° La variabilité de la prévalence suivant les races.

2° L'étude des populations migrantes a permis de montrer que le terrain génétique conditionne les effets de l'environnement, qui peut ainsi être propice à l'éclosion de la maladie ou à l'inverse protecteur.

3° Les études familiales, et notamment des couples de jumeaux, constituent une approche classique pour essayer de faire la part des choses entre les facteurs environnementaux et génétiques. Si la SEP était une maladie d'origine uniquement génétique, le taux de concordance chez les jumeaux homozygotes serait de 100%, or la plupart des études récentes démontrent un degré de concordance plus élevé chez les jumeaux homozygotes (aux alentours de 25%) que chez les dizygotes (environ 6%) (84).

#### **b) Méthodes:**

L'analyse génétique des familles à cas multiples n'a pas permis de proposer un modèle satisfaisant de transmission. Il est peu probable qu'un gène puisse être impliqué isolément et les hypothèses les plus couramment retenues sont celles d'une transmission complexe qui fait intervenir une série de gènes dont certains exercent leurs effets par interactions mutuelles (85).



La dissection de telles affections à transmission non mendélienne suppose des stratégies d'analyses adaptées (86). L'identification des gènes impliqués repose sur deux types d'approches: la *stratégie gènes candidats* et le *criblage anonyme du génome* (87).

Le génotypage d'un individu, consiste à déterminer des *allèles* (région d'ADN exprimée sur les chromosomes) dont il est porteur, pour un marqueur donné. Un gène est constitué de 2 allèles.

**\*\*\* La stratégie gènes candidats:** propose l'étude d'un gène dont la fonction est connue; dans ce cas, la physiopathologie de la maladie ou les modèles expérimentaux vont permettre de définir des gènes intervenants. Il en est ainsi pour les gènes codant les protéines de régulation de la réponse immunitaire comme les molécules du système HLA, ou les antigènes présumés comme la protéine basique myélinique (PBM) (88).

**\*\*\* Le criblage anonyme du génome:** consiste à couvrir la totalité du génome avec des marqueurs microsatellites hautement polymorphes, afin de mettre en évidence, grâce à des sondes spécifiques, des régions chromosomiques *ou séquences* contenant des gènes dont le rôle dans la SEP n'était pas forcément suspecté. Des marqueurs dont la topographie est précise peuvent être ainsi identifiés et leurs polymorphismes étudiés dans des familles à cas multiples.

L'implication de ces gènes dans le développement d'une maladie polygénique est déterminée par la comparaison de cohortes de patients dans *des études d'associations*, et *des études de liaisons*.

.. Ces deux modalités d'études sont très complémentaires:

-> *Les études de liaison génétique* (portant sur des fratries de sujets atteints: familles multi-cas) ont une efficacité supérieure pour détecter les gènes "nécessaires", c'est-à-dire les gènes utiles à l'expression de la maladie (fig.40B).

-> *Les études d'association* (cas-témoin, familles mono-cas) sont par contre, plus pertinentes dans l'identification des gènes de "susceptibilité", c'est-à-dire les gènes qui augmentent le risque mais ne sont pas nécessaires à son apparition (fig.40A).

.. La validité de ces méthodes réside d'abord dans la rigueur des critères de sélection des patients. Cet aspect est crucial pour les cas familiaux, dont on sait que le diagnostic peut être porté par erreur dans près de 10% des cas. Pour les études de liaison, les méthodes de partage d'allèles sont les plus adaptées: elles impliquent l'étude exclusive de familles où deux membres de la même fratrie sont atteints. L'expérience récente du diabète insulino-dépendant a confirmé la pertinence de cette approche mais la nécessité de l'analyse d'un grand nombre de familles informatives (89). Une fois l'implication d'une région chromosomique confirmée, la dissection génétique devra se poursuivre, jusqu'à définir exactement le gène responsable (87).

NB: Dans le génome humain, le nombre de séquences est estimé entre 50.000 et 100.000; plus de 5000 d'entre elles ont été localisées.

### c) Résultats:

.. Comme dans la plupart des maladies auto-immunes, la région du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité), située chez l'homme sur le bras court du chromosome 6 (90), fut identifiée précocément comme principale responsable de la susceptibilité. Il est actuellement admis que la SEP est associée au marqueur HLA DR2 du CMH.

Une meilleure connaissance de cette région a permis de préciser que la susceptibilité est portée par l'haplotype HLA DRB 1\*1501, DQA 1\*0102, DQB 1\*0602, qui définit les marqueurs HLA DR2 et HLA DQw1 (selon une ancienne nomenclature) (27).

Malgré l'identification de cette susceptibilité depuis plus de 20 ans, le mécanisme exact n'en est toujours pas connu. Le ou les gènes de susceptibilité sont situés entre les marqueurs DR et DQ sans implication préférentielle de l'un d'entre eux.

-> Si la susceptibilité est portée par les molécules HLA DR2 et DQw1, leur rôle se situe soit dans la sélection du répertoire des récepteurs des lymphocytes T, soit dans la présentation et la sélection des peptides antigéniques, soit dans leur transport.

-> Si la susceptibilité est indépendante des molécules HLA, le ou les gènes inconnus sont situés entre HLA DR et DQ qui sont alors de simples marqueurs.

Certains gènes candidats de cette région comme les gènes TAP (Transporteurs de Peptides), ou LMP (Large Multifonctional Protease) ne seraient pas décisifs (92). L'hypothèse de séquences partagées par les molécules HLA dans les régions qui participent à la reconnaissance de l'antigène, n'a pas été confirmée.

Cet haplotype porte la susceptibilité dans les populations Caucasiennes originaires de l'Europe du Nord (91). Néanmoins:

- La molécule HLA DR2 des patients atteints de SEP est identique à celle des sujets normaux.
- Il existe une hétérogénéité génétique car d'autres haplotypes de susceptibilité existent dans des groupes ethniques d'origine différente: par exemple HLA DR4 en Sardaigne et en Jordanie.

- La susceptibilité à la SEP ne se transmet pas avec le système HLA dans la plupart des études de liaison effectuées dans les familles multi-cas (bien que certains résultats soient contradictoires).

Cette discordance suggère que ce locus ne joue pas un rôle majeur dans l'étiologie, mais que le complexe HLA est porteur d'une simple susceptibilité, soit DR2 lui-même, soit en déséquilibre de liaison avec lui.

.. L'intervention d'autres gènes candidats impliqués dans la physiopathologie de la SEP a été proposée et a fait l'objet d'études d'association et de liaison. Sont concernés les polymorphismes des gènes qui codent pour les chaînes  $\alpha$  (chromosome 14) et  $\beta$  (chromosome 7) du récepteur des lymphocytes T (53) (54), les parties constantes (chromosome 14) ou variables des immunoglobulines (93) (94), le facteur de nécrose tumorale ou  $\text{TNF}\alpha$  (chromosome 6) (95), la protéine basique de la myéline (chromosome 18) (96), la glycoprotéine oligodendrocytaire ou MOG (chromosome 6) (97). Mais aucune certitude n'a pu être établie pour l'un ou l'autre de ces gènes. Plus récemment, d'autres gènes candidats parmi lesquels les gènes codant pour diverses cytokines ou des apolipoprotéines ont été mis à l'étude.

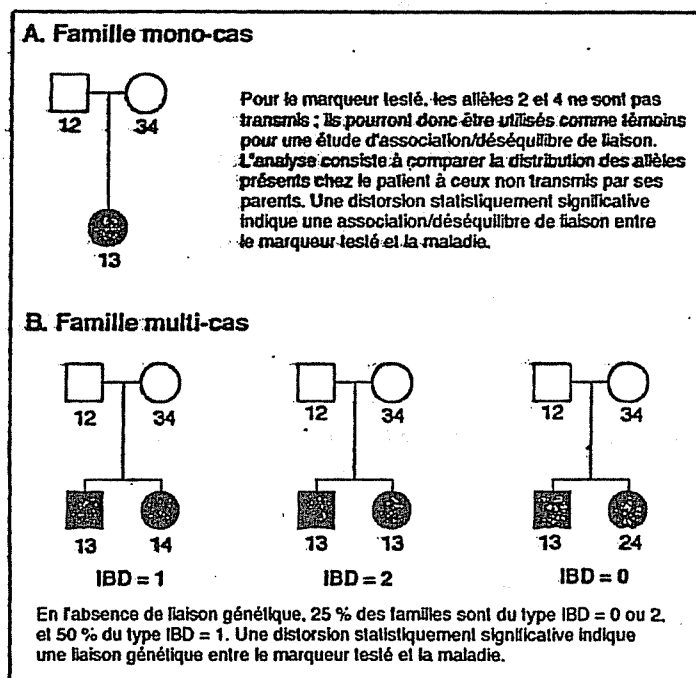
#### **d) Conclusion:**

Mieux comprendre la susceptibilité génétique à la SEP reste un vaste défi scientifique. Ainsi, cela permettrait de s'orienter vers de nouveaux outils thérapeutiques, et éventuellement de prévenir des facteurs de risque. La difficulté n'est plus représentée par l'aspect technique grâce aux grands progrès de la biologie moléculaire, elle consiste avant tout en la maîtrise des méthodes utilisées. En effet, la plus grande rigueur est nécessaire dans la collection des échantillons issus

de patients selon des critères systématiques, de leurs familles et dans le choix des contrôles. Les stratégies d'analyse des résultats issus des études génomiques sont déterminantes dans l'identification des régions d'intérêt. Le nombre de familles informatives nécessaires à la localisation des gènes de susceptibilité est un facteur limitant; c'est pourquoi la collaboration internationale est indispensable (98).

103

**Figure 40: Principes de l'utilisation des familles mono-cas et multi-cas pour l'étude de la susceptibilité génétique de la SEP.**



104



#### 4- L'hypothèse infectieuse.

Pratiquement tous les agents infectieux ont été, à un moment ou à un autre, incriminés. Cependant, les données épidémiologiques et sérologiques (anticorps antivirus), certains modèles animaux (\*) ainsi que la détection ou l'isolement de virus à partir de tissus atteints suggèrent le rôle de certains virus dans le développement de la SEP chez l'homme.

(\*) Chez l'animal, deux modèles de SEP "virale" existent (32): *l'encéphalite murine de Theiler* (induite par un picornavirus de la famille du virus de la poliomyélite humaine) et *la maladie neurologique murine* (induite par un coronavirus murin).

##### a) Mécanismes d'action des virus:

De nombreuses hypothèses sont susceptibles d'expliquer le mode d'action des virus.

\*\*\* *Il existe des exemples de virus ayant un effet cytopathique direct* sur les cellules gliales et les oligodendrocytes (*canine distemper virus*).

\*\*\* *Dans les autres cas, le rôle des virus est indirect, relayé par le système immunitaire.*

-> Des cellules infectées peuvent être détruites par des anticorps et des lymphocytes T spécifiques d'antigènes viraux synthétisés par la cellule infectée. Un tel mécanisme est bien connu dans l'hépatite virale, et pourrait intervenir dans les maladies neurologiques.

-> Une autre possibilité est l'activation par l'infection virale de lymphocytes B et T spécifiques d'auto-antigènes exprimés par les cellules infectées. Ainsi, l'infection par le virus de la rougeole peut être responsable, chez l'homme, d'encéphalomyélites post-infectieuses ou d'encéphalites sclérosantes subaigües au cours desquelles des lymphocytes T spécifiques d'antigènes cérébraux sont retrouvés en périphérie.

*Au total*, les exemples abondent en pathologie aussi bien expérimentale qu'humaine, d'infections persistantes du système nerveux central, aboutissant à une maladie démyélinisante et inflammatoire chronique comparable à la SEP. Cependant, aucun agent infectieux n'a jamais été mis en évidence de façon régulière dans le système nerveux des malades atteints de SEP, et cela

quelles que soient les techniques utilisées (8). Toutes les tentatives de transmission de la maladie à l'animal à partir de matériel biologique provenant de malades ont échoués. Dans l'état actuel des connaissances, lorsque la SEP est déclarée, il n'y a plus de traces d'infection persistante dans le système nerveux central des malades. On s'oriente donc vers l'effet déclenchant de l'infection initiale (45).

#### **b) Virus mis en cause:**

Dans la SEP, différents virus sont soupçonnés d'être impliqués dans l'étiopathogénie. Divers anticorps antiviraux (rougeole, rubéole, herpès, SV5,...) ont été retrouvés dans le sérum et le LCR des patients.

Bien que le *virus rougeoleux* n'ait pu être détecté de façon régulière dans le SNC des malades atteints de SEP, les anticorps anti-rougeole ont été observés à un taux élevé dans le sang et le LCR de plus de 50% des patients (99) et la réactivité des lymphocytes T y est diminuée vis-à-vis du virus et des cellules infectées (100). Une synthèse intrathécale de ces anticorps a par ailleurs été observée. Cela dit, ces anticorps spécifiques ne représentent qu'une faible proportion des anticorps présents dans le LCR des malades, ils ne seraient que les témoins d'une activation polyclonale des lymphocytes B.

Plus récemment, un autre virus, *HTLV-1*, a été mis en cause (101). Ce virus appartient à la famille des Rétrovirus, et était déjà connu pour être la cause de certaines leucémies à lymphocytes T de l'adulte, d'où son nom (*Human T Cell Leukemia Virus*). Sa responsabilité dans les paraplégies spasmodiques tropicales (PST) a été mise en évidence (102). Ces paraplégies présentent des analogies avec la SEP sur le plan clinique et à l'examen cytochimique du LCR mais leur distribution géographique est très différente de celle de la SEP. D'autre part, alors que les bandes oligoclonales du LCR des malades atteints de paraplégies spasmodiques tropicales sont dirigées essentiellement contre le virus HTLV-1, les malades atteints de SEP, dans leur très grande majorité, ne possèdent pas d'anticorps dirigés contre ce virus ni de fragments de génome

de ce virus. Mais, chez certains patients atteints de SEP, il existe une activité anticorps dirigée contre la protéine gag (p24) de ce virus (103) (104)...

Les études ayant abouti à des résultats contradictoires, ce virus n'est plus actuellement considéré comme l'agent responsable des formes de SEP observées dans nos contrées. Un autre rétrovirus a récemment été isolé à partir de cellules leptoméningées de patients atteints de SEP (105). Toutefois, son rôle dans le déterminisme de la maladie reste encore à prouver.

### **c) La théorie mixte (fig.41).**

Auto-immunisation et infection peuvent fort bien se "liguer" pour aboutir à la SEP. Le rôle d'infections virales dans la rupture de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis d'auto-antigènes exprimés par des cellules neuronales fait intervenir plusieurs mécanismes possibles.

**\*\*\* Une infection virale est susceptible, en premier lieu, de conduire à une réaction inflammatoire intense** et à la présentation de débris cellulaires générés par les lésions qui en résultent. La production locale de cytokines au sein de la réaction inflammatoire peut entraîner l'activation de lymphocytes T spécifiques d'auto-antigènes, comme cela a été démontré expérimentalement. Le rôle, en particulier, de l'interféron  $\gamma$  ou de l'interleukine 2 dans la rupture de la tolérance de certains lymphocytes T spécifiques vis-à-vis d'auto-antigènes a été souligné (106).

**\*\*\* Un second mécanisme possible est l'expression, par certains virus** (ou par d'autres agents infectieux, notamment bactériens), **d'antigènes ou de déterminants antigéniques communs à des auto-antigènes** exprimés de façon spécifique par certains tissus tels que le tissu nerveux. Ainsi, on connaît maintenant de nombreux exemples de ressemblance moléculaire entre certaines portions de la PBM et certains fragments de virus (107), susceptibles d'aboutir à autant de réactions immunologiques croisées entre virus et PBM. L'application du concept de mimétisme moléculaire n'est pas limitée aux seuls peptides étrangers identiques sur toutes leurs positions à un peptide du soi. Il s'étend à des peptides partiellement différents dont les

aminoacides qui assurent l'ancrage dans les molécules du CMH ou la reconnaissance par le récepteur T (108).

**\*\*\* Un troisième mécanisme a été évoqué de façon plus récente dans la SEP.**

Si l'on considère la population lymphocytaire retrouvée sur le site des lésions au sein du SNC:

- Les données expérimentales retrouvent la présence, (dans la SEP comme dans l'EAE), de lymphocytes T appartenant à un répertoire génétique restreint (exprimant des récepteurs antigéniques utilisant un nombre limité de familles de gènes de domaines variables) qui ont la particularité d'être stimulés par des antigènes particuliers, appelés super-antigènes (109).

- Au sein de cette population, il existe des lymphocytes T différents mais utilisant certaines familles identiques de gènes de domaine variable, dont certains sont susceptibles d'être spécifiques de déterminants caractéristiques d'auto-antigènes.

=> Les super-antigènes jusqu'à présent identifiés sont des endotoxines bactériennes ou des protéines rétrovirales. *L'activation des lymphocytes autoréactifs par un super-antigène à l'occasion d'une infection pourrait alors favoriser le développement de réactions auto-immunes.*

Une autre tendance, sur la foi des expériences de transfert de l'EAE, est de considérer que *la mise en oeuvre des réactions immunitaires se fait à l'échelon systémique et non dans le système nerveux central (SNC)*. L'infection par un virus présentant des ressemblances moléculaires avec un antigène de la myéline provoque l'activation des clones lymphocytaires correspondants. Ces lymphocytes activés deviennent capables de traverser la barrière hémato-encéphalique. Ils exercent leur action myélinotoxique dans le SNC à une double condition: qu'ils se trouvent en présence de l'antigène dont ils sont spécifiques; et que cet antigène leur soit présenté par des molécules HLA de classe II. Or, ces molécules absentes du SNC normal, sont affichées à la surface des astrocytes dans la SEP (110). Cette présence de molécules HLA de classe II sur des cellules nerveuses peut être un effet secondaire à l'infection virale ou une

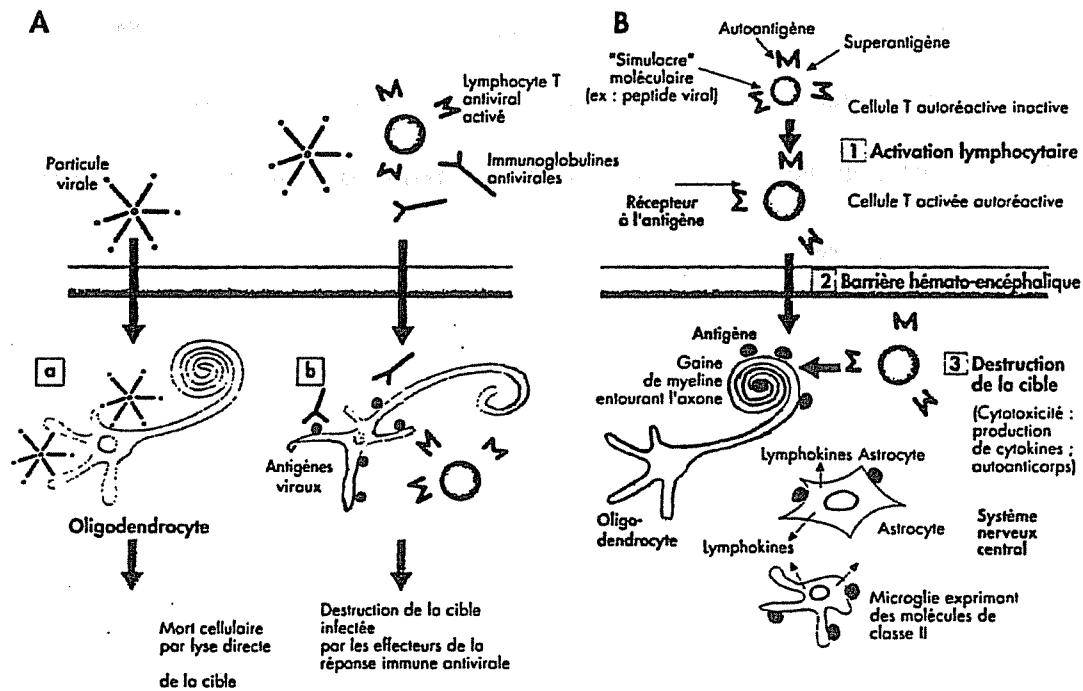
conséquence de l'arrivée des lymphocytes activés dans le SNC et des substances qu'ils libèrent.

Mais rien actuellement ne permet de trancher.

Au total: La tendance actuelle est de considérer la SEP comme une maladie auto-immune post-infectieuse, "voie finale commune" d'infections apparemment banales de l'enfance.

Tout serait alors en place pour que la réaction immunitaire spécifique se déclenche et s'entretienne dans le système nerveux central. Cette théorie permet d'expliquer certaines poussées de la maladie: une nouvelle infection par un virus présentant des ressemblances moléculaires avec la myéline aboutit à une nouvelle invasion du SNC par des lymphocytes spécifiques et à une réactivation du système (fig.38).

**Figure 41: Hypothèses physiopathologiques de la SEP.**



A. La SEP pourrait résulter d'une infection virale, soit par infection et lyse directe des cellules gliales synthétisant la myéline (a), soit du fait de la réponse immunitaire dirigée contre les cellules cibles infectées (b), soit du fait d'un mécanisme de simulacre moléculaire entre un peptide viral et une protéine du système nerveux central (panel B).

B. La SEP pourrait être une maladie auto-immune liée à l'activation anormale de lymphocytes T autoréactifs dirigés contre un composant du système nerveux central.

### III- DIAGNOSTIC

La définition de la SEP est anatomique. Les plaques siègent préférentiellement dans les régions richement myélinisées du système nerveux central. Leur topographie disséminée rend compte de la symptomatologie riche de la SEP. Le diagnostic est souvent aléatoire car il n'existe, au cours de la SEP, aucun signe clinique ou biologique pathognomonique de la maladie.

Le diagnostic repose d'abord sur une histoire clinique; les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique sont essentielles, et à comparer aux données des examens complémentaires dont on dispose actuellement. Ainsi le diagnostic reste un diagnostic d'élimination (157) et beaucoup de classifications distinguent les SEP certaines, des SEP possibles (111).

#### A- Diagnostic clinique.

Conséquence de la répartition sans ordre des lésions et de leur mode d'évolution, le polymorphisme de la SEP défie les modes habituels de description d'une maladie. Aucun des symptômes et signes cliniques n'est spécifique de la maladie. En revanche, leur évolution dans le temps et leur dissémination dans l'espace sont très évocatrices de la maladie. La multiplicité des lésions peut souvent être déduite, à un moment donné, de l'analyse sémiologique mais il faut faire intervenir, au même titre que les signes actuels, les manifestations des poussées antérieures qui ont pu régresser sans laisser de trace (112).

#### 1- Les symptômes.

##### a) Les signes moteurs:

La voie motrice principale n'échappe pas longtemps au processus de démyélinisation. Presque constante après un certain temps d'évolution, son atteinte est souvent précoce.

*Dans bien des cas, il s'agit d'une sémiologie motrice sévère installée à l'occasion d'une poussée* avec paraplégie flasque ou surtout paraparésie asymétrique installée en quelques jours. Eventuellement, le déficit se limite à un des membres inférieurs; l'atteinte isolée d'un des

membres supérieurs est plus rare.

En revanche, le déficit des deux membres homolatéraux est relativement fréquent; l'association d'une paralysie faciale centrale peut même aboutir à une répartition hémiplegique.

La régression du déficit constitué lors d'une telle poussée peut être totale, ou seulement partielle.

*Dans la plupart des cas, une sémiologie pyramidale mineure se constitue à bas bruit et de façon durable; on rencontre:*

-> une fatigabilité ou un déficit n'apparaissant qu'à l'effort,

-> une hypertonie d'action,

-> éventuellement, un signe de Babinski uni ou bi-latéral, une hyperréflexivité tendineuse asymétrique, une exagération pathologique du réflexe masséterin, un réflexe palmo-mentonnier indiquent la diffusion encéphalique des lésions.

-> une abolition des réflexes cutanés abdominaux, une abolition du réflexe du voile, les anomalies des réflexes démontrent la multiplicité des lésions lorsque la manifestation prédominante est de nature sensitive ou sensorielle; elles authentifient la signification des difficultés alléguées par le malade dont la variabilité et le caractère essentiellement subjectif pourraient mettre en doute l'organicité.

=> *Au cours de l'évolution, l'atteinte de la voie motrice*, qu'elle intervienne de façon prédominante (démarche spastique) ou qu'elle se combine aux désordres sensitifs (démarche ataxo-spasmodique) ou cérébelleux (démarche cérébello-spasmodique), *contribue à l'invalidité permanente*. L'aboutissement peut être une paraplégie spasmodique sévère en extension sur laquelle se superposent de façon intermittente des spasmes douloureux en flexion, voire une paralysie en flexion uni ou bilatérale. A ce stade la participation des membres supérieurs est habituelle, restant souvent asymétrique.



### **b) La sémiologie sensitive:**

Les signes sensitifs subjectifs de la SEP manifestent avant tout la désorganisation du système lemniscal par lésion des cordons postérieurs de la moelle ou des voies de la sensibilité discriminative dans le tronc cérébral (lemnisque médian) (fig.42).

*Il s'agit de paresthésies ou de dysesthésies dont la topographie, relativement fixe, uni ou bilatérale mais asymétrique, échappe aux normes de la distribution radiculaire ou tronculaire.*

Ces manifestations ont le plus souvent un caractère permanent durant plusieurs jours ou plusieurs semaines et elles se reproduisent avec quelques variations topographiques au cours de l'évolution.

Des douleurs fulgurantes sont possibles, telles qu'une névralgie du trijumeau ayant tous les caractères d'une névralgie essentielle.

A côté des sensations de picotement ou de fourmillement, certaines dysesthésies sont très caractéristiques: impressions de striction, de cuirasse, de peau cartonnée et rigide, intéressant les membres mais aussi l'abdomen ou le thorax; sensations de toile d'araignée sur la face. Moins fréquentes, des paresthésies thermiques, des douleurs centrales accompagnées ou non d'hyperpathie manifestent les lésions des voies spino-thalamiques.

Enfin, le signe de Lhermitte, sensation de décharge électrique parcourant le rachis et les membres en réponse à une flexion de la nuque, est très évocateur bien qu'il ne puisse être tenu pour spécifique de la SEP.

*D'une façon générale, la discrétion des signes sensitifs objectifs contraste avec cette richesse sémiologique fonctionnelle.* Certes, les paresthésies des mains s'accompagnent souvent d'une maladresse, d'une difficulté à identifier les objets; et les dysesthésies des membres inférieurs d'une tendance au talonnement. Mais il faut un examen clinique minutieux pour mettre en évidence le dysfonctionnement lemniscal par une diminution de la sensibilité vibratoire, une perte de la discrimination de deux stimulations rapprochées, un trouble de l'adaptation sensitive.

Néanmoins, il arrive qu'une atteinte sensitive plus sévère donne lieu à des troubles majeurs de la

sensibilité de position: la marche peut être franchement ataxique, le membre supérieur échapper au contrôle sous forme d'une pseudo-athétose voire d'une main instable ataxique et astéréognosique. De même, une hypoesthésie thermoalgique peut manifester l'atteinte des voies spino-thalamiques, s'intégrant ou non dans un syndrome de Brown-Sequard.

#### **c) L'atteinte cérébelleuse:**

Qu'ils résultent de lésions des voies cérébelleuses dans la moelle et le tronc cérébral ou de foyers de démyélinisation au sein du cervelet, les signes cérébelleux sont *très fréquents* dans la SEP.

*Ils peuvent donner lieu au cours d'une poussée à une ataxie cérébelleuse aiguë ou à un syndrome cérébelleux cinétique, volontiers unilatéral, avec hypotonie, dysmétrie, adiadococinésie.*

Plus souvent la sémiologie cérébelleuse s'installe de façon insidieuse et elle doit être reconnue alors que les signes pyramidaux (démarche cérébello-spasmodique), sensitifs (main instable ataxique) voire vestibulaires sont prédominants. Dans de tels cas, l'analyse rigoureuse de la sémiologie peut apporter une contribution décisive au diagnostic.

Au cours de l'évolution, la participation cérébelleuse contribue de façon prédominante aux troubles de la voix et de l'écriture qui caractérisent les SEP évoluées. Il en est de même pour le tremblement intentionnel de la SEP, associé éventuellement à un tremblement de la tête et du tronc, dont on admet qu'il manifeste l'atteinte de la voie dento-rubro-thalamique (péduncle cérébelleux supérieur).

#### **d) La névrite optique rétro-bulbaire:**

*La névrite optique rétro-bulbaire (NORB) résulte de la constitution d'une plaque de démyélinisation au sein du nerf optique.*

*C'est une éventualité presque constante dans la SEP* se produisant tôt ou tard durant l'évolution. Souvent révélatrice, elle peut précéder de longtemps la confirmation du processus de SEP: dans un groupe de névrites optiques en apparence primitives du sujet jeune, la fréquence de la SEP confirmée s'accroît régulièrement pour atteindre 3/4 des cas après 10 ou 15 ans (113).

Si la NORB frappe généralement chacun des deux yeux séparément, leur atteinte successive est fréquente. A la différence des névrites optiques d'origine toxiques ou métaboliques, la simultanéité et la symétrie des atteintes est rare dans la SEP.

***La NORB se manifeste par*** une baisse rapide, en quelques heures ou quelques jours, de l'acuité visuelle d'un oeil. Assez souvent, il existe des douleurs orbitaires et péri-orbitaires accentuées par la mobilisation du globe oculaire ipsilatéral. Le fond d'oeil n'est pas modifié mais l'examen du champ visuel constate un scotome central. De plus, il existe souvent un trouble de la vision des couleurs (dyschromatopsie d'axe vert-rouge). Plus rarement, on retrouve un aspect de neuropapillite avec oedème de la papille, qui témoigne de la présence d'une lésion toute proche de la lame criblée: la baisse initiale de l'acuité visuelle distingue cet oedème inflammatoire d'une stase papillaire par hypertension intracrânienne.

De même, une amaurose transitoire à l'occasion d'un état fébrile voire d'un bain chaud prolongé, peut manifester de façon paroxystique le désordre latent que certaines épreuves fonctionnelles visuelles élaborées ont mis en évidence chez la plupart des malades atteints de SEP (114).

***La NORB évolue, en général, favorablement en quelques semaines.*** L'acuité visuelle redevient sensiblement normale en dépit de la persistance d'une atrophie optique retrouvée au fond d'oeil par la décoloration durable du champ temporal de la papille (\*). Néanmoins, il arrive que la névrite optique régresse mal, laissant un scotome central qui compromet définitivement la vision d'un ou même des deux yeux.

(\*) L'examen du fond d'oeil au cours de la SEP peut découvrir une atrophie optique demeurée sans expression fonctionnelle.

#### **e) L'atteinte du tronc cérébral:**

Le tronc cérébral est le lieu de passage des grandes voies afférentes et efférentes. ***Les plaques qui se développent au sein de ces faisceaux contribuent à la sémiologie pyramidale, sensitive, et cérébelleuse.***

Lors d'une poussée, le développement rapide de troubles vestibulaires centraux, d'une sémiologie oculaire, de signes d'atteinte des voies longues, voire de troubles de la phonation et de la déglutition, éventuellement de troubles de la vigilance, peut réaliser un ensemble menaçant mais généralement régressif en quelques semaines. Plus souvent, les manifestations correspondent à une atteinte parcellaire dont l'installation peut être aiguë ou insidieuse.

Les lésions du tronc cérébral laissent souvent quelques manifestations durables au premier rang desquelles figure le nystagmus, témoignage précieux de la dissémination du processus pathologique.

*De plus, des foyers de démyélinisation intéressent les fibre myélinisées des nerfs crâniens entre leur noyau et leur émergence et plus encore les voies supranucléaires et intranucléaires qui coordonnent l'activité des noyaux. Il en résulte une sémiologie propre de l'atteinte du tronc cérébral dans la SEP.*

=> Les désordres vestibulaires: ils se manifestent de façon aiguë par un vertige rotatoire déclenché ou aggravé par les changements de position et généralement accompagné de vomissements. L'association à ce vertige de phénomènes auditifs est exceptionnelle. L'examen met en évidence un nystagmus horizontal ou horizonto-rotatoire, parfois un nystagmus vertical, un déséquilibre latéralisé en position debout avec déviation des index et les signes instrumentaux d'un désordre vestibulaire central. Assez souvent, le désordre vestibulaire s'installe de façon moins aiguë, manifesté seulement par le déséquilibre et la déviation de la marche. Le nystagmus et les anomalies des réponses vestibulaires centrales sont une manifestation remarquablement durable de la désorganisation vestibulaire.

=> Les paralysies des nerfs oculo-moteurs se manifestent par des épisodes de durée brève, quelques jours ou quelques semaines, dont le signe majeur est la diplopie. L'atteinte du nerf oculo-moteur externe est plus fréquente que celle du nerf oculo-moteur commun. Cette dernière est souvent dissociée, la mydriase paralytique est exceptionnelle. Plus fréquentes et plus durables

que les paralysies oculo-motrices, les paralysies internucléaires se manifestent par une paralysie du droit interne dans les mouvements de latéralité et non dans les mouvements de convergence. Ce phénomène correspond à une lésion de la bandelette longitudinale postérieure. Il est souvent associé à un nystagmus "ataxique" ne battant que sur l'oeil en abduction. Enfin, une limitation de la latéralité ou de la verticalité correspondant à une atteinte des voies supra-nucléaires est parfois constatée au cours d'une poussée et fréquente dans les formes évoluées de la SEP.

-> Dans les autres atteintes des nerfs crâniens, les lésions ont une sémiologie moins franche, nous mentionnerons:

- . les signes sensitifs dans le territoire du trijumeau.
- . le trajet relativement long des fibres du nerf facial dans le tronc cérébral où elles disposent d'une myélinisation de type central expliquent les atteintes fréquentes de ce nerf. Celles-ci peuvent se manifester par une paralysie faciale de type périphérique, parfois inaugurale, de régression rapide.

*Les fonctions de la substance réticulée du tronc cérébral sont rarement compromises de façon sévère dans la SEP*, en dehors du syndrome pseudo-bulbaire qui caractérise certaines formes évoluées. Néanmoins, des désordres majeurs des régulations respiratoires et circulatoires sont observées parfois en relation avec des lésions bulbaires. D'un autre côté, des troubles de la vigilance (sommolence, obnubilation ou coma) peuvent manifester des lésions étendues diencephaliques. De telles lésions peuvent demeurer latentes et ne se révéler que par un coma à l'occasion d'un épisode hyperthermique ou par une sensibilité très anormale à des doses usuelles de neuroleptiques ou de barbituriques.

#### **f) Les troubles génito-sphinctériens:**

Ils sont prédominants dans les localisations médullaires sacrées de la SEP.

Les troubles urinaires (mictions fréquentes et impérieuses, retard à la miction) peuvent être une manifestation précoce de la SEP, associés à une sémiologie pyramidale des membres inférieurs ou, pour le moins, à l'abolition des réflexes cutanés abdominaux. Initialement régressifs, ces

signes récidivent lors des poussées ultérieures et tendent à devenir permanents (115). Dès ce stade, l'impuissance est habituelle (116). L'incontinence urinaire est généralement plus tardive (117). Si la constipation est très fréquente dans la SEP, l'incontinence fécale est rare.

#### **g) Les troubles psychiques:**

*Sur l'humeur:* une réaction affective paradoxale se manifeste chez certains malades par une tonalité euphorique de l'humeur, une tendance à méconnaître la gravité des troubles et la menace qu'ils font peser sur l'avenir. Cette euphorie n'est constatée que dans 1/4 des cas (118). Presque aussi souvent, la maladie engendre une réaction dépressive (119).

D'une façon générale, la constitution psychologique du sujet semble intervenir autant que les lésions encéphaliques: à cet égard, sur un terrain prédisposé aux manifestations hystériques, les atteintes initiales de la maladie sont souvent le point de départ d'une surcharge fonctionnelle (120).

*Un certain degré de détérioration des fonctions supérieures se développe deux fois sur trois au cours de l'évolution* (121). La dégradation de la mémoire et de l'attention sont prédominantes (137) ) mais les formes démentielles de la maladie sont exceptionnelles. Même dans ces cas, les troubles spécifiques des fonctions symboliques sont rares.

#### **h) Les manifestations paroxystiques:**

Elles sont une présentation rare mais non exceptionnelle de la maladie.

\*L'épilepsie, sous des formes diverses, atteindrait près de 5% des malades. Cette incidence, plus élevée que dans l'ensemble de la population, semble indiquer que certaines plaques juxtacorticales peuvent être épileptogènes (122).

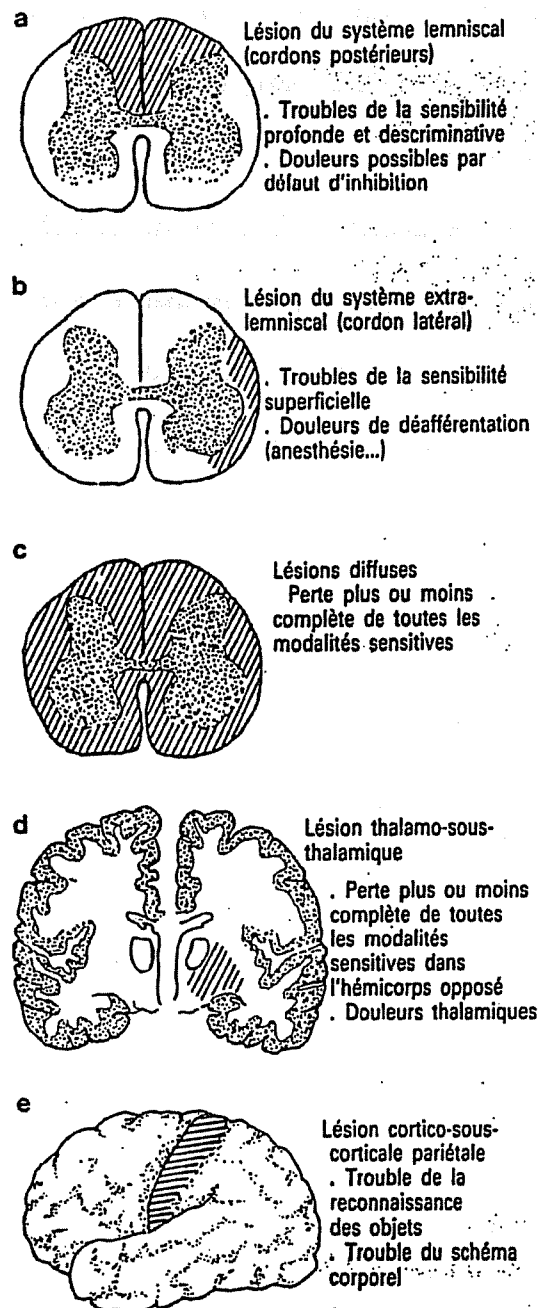
\*Chez certains malades, on observe des phénomènes paroxystiques très brefs se produisant en grand nombre durant quelques semaines. Il s'agit le plus souvent d'accès de contracture tonique d'un hémicorps électivement déclenchés par un effort volontaire. Les crises ne touchent parfois qu'un seul membre. Les douleurs et paresthésies sont aussi très fréquentes,

isolées ou accompagnant une crise tonique, dont elles ont, en général, la topographie et la durée. Une dysarthrie paroxystique peut également être associée, de même qu'une ataxie, une akinésie, une diplopie ou un prurit paroxystique. L'association de ces troubles réalise des crises plus ou moins complexes, mais toujours stéréotypées chez un malade donné. Au cours de l'accès, il n'y a aucune clonie, aucun trouble de conscience et l'EEG est normal. En revanche, ces phénomènes sont remarquablement sensibles à l'action de la Carbamazépine (Tégrétol\*).

**i) Après plusieurs années d'évolution:**

Certaines "anomalies" doivent conduire à reconsidérer le diagnostic de SEP: absence d'anomalies ophtalmologiques (visuelles ou oculo-motrices), absence de rémission clinique (surtout chez le sujet jeune), existence d'anomalies localisées (tronc cérébral, jonction crânio-cervicale, moelle épinière), absence d'atteinte sensitive et de troubles urinaires, absence d'anomalies du LCR.

**Figure 42: Principales lésions des voies sensibles observées dans la SEP.**





## 2- Evolution de la SEP.

### a) Les poussées évolutives:

On désigne ainsi les épisodes d'aggravation brusque séparés par une rémission plus ou moins complète qui caractérisent le mode évolutif discontinu de la plupart des SEP.

**\*\*\* La poussée:** *elle est caractérisée par l'apparition d'un symptôme nouveau ou d'un groupe de symptômes compatibles avec un seul foyer lésionnel et durant au moins 24H, ou encore par l'aggravation brusque de manifestations préexistantes, ayant régressées ou s'étant améliorées depuis au moins 1 mois.* L'aggravation se développe en quelques heures ou quelques jours puis les signes nouveaux se stabilisent. *Dans la majorité des cas, la poussée est suivie d'une régression* débutant après quelques jours ou quelques semaines. Cette régression peut être totale mais le plus souvent, elle est incomplète. Néanmoins, certaines poussées marquent une aggravation définitive et ne sont pas suivies de régression: plus la durée d'une poussée se prolonge, plus les chances de régression diminuent. La poussée ainsi définie doit être distinguée des aggravations transitoires en relation avec un facteur intercurrent tel que l'hyperthermie (123) ou l'hyperventilation.

**\*\*\* La fréquence des poussées:** *elle est variable.* Elle conditionne pour une part la gravité de la maladie. Le risque de poussée est plus grand dans les cinq années qui suivent la découverte de la maladie; un malade sur deux rechute dans les deux ans qui suivent la première poussée, et trois sur quatre dans les cinq premières années (112).

**\*\*\* La rémission:** *c'est une amélioration démontrée et durable (pendant au moins 1 mois) de symptômes et/ou de signes neurologiques ayant duré au moins 24H.*

**\*\*\* Une progression** correspond à une évolution de la maladie caractérisée par un *handicap croissant* avec une majoration des signes, sans stabilisation depuis au moins 6 mois.

#### **b) Le mode évolutif de la maladie:**

L'évolution des symptômes et des signes est imprévisible et très variable d'un patient à un autre (124). Les troubles peuvent régresser totalement ou incomplètement; ils peuvent persister sans changement; ils peuvent s'aggraver progressivement ou rapidement. Une schématisation est d'autant plus difficile à donner que, chez un même patient, le profil évolutif peut changer au cours du temps. Cependant, il est possible de distinguer quatre principaux types évolutifs dans la SEP (fig.43).

**\*\*\* Les formes rémittentes (type D):** elles évoluent par poussées bien individualisables laissant ou non des séquelles. Dans ce groupe, la maladie peut donner lieu à de multiples poussées rapprochées ou se résumer à quelques poussées voire une seule poussée. Ainsi, le nombre de poussée n'a aucune valeur pronostique.

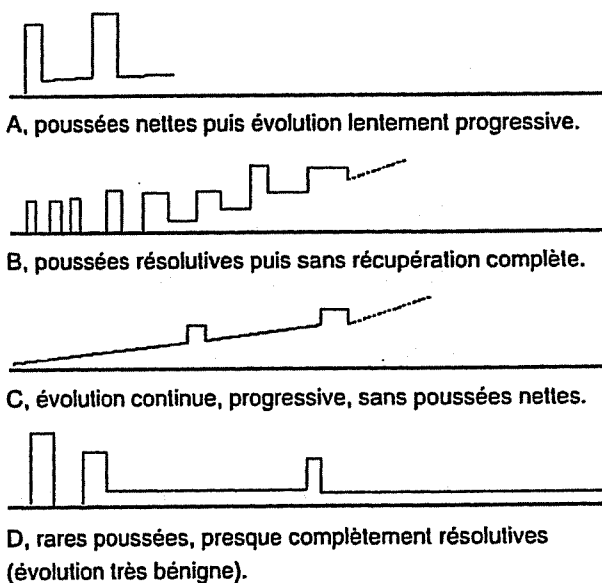
C'est dans ce groupe que l'on classe les *SEP dites "bénignes"* (125): elles correspondent le plus souvent à l'installation d'une rémission très prolongée après un petit nombre de poussées n'ayant laissé qu'un minimum de troubles permanents: la maladie paraît éteinte mais des réveils très tardifs, éventuellement sévères, sont possibles après 15 ou 20 ans. Cependant, les formes bénignes désignent également des SEP donnant lieu à un très grand nombre de poussées dont la sémiologie est bénigne et remarquablement résolutive. Les formes bénignes sont le plus souvent sensibles ou visuelles.

**\*\*\* Les formes secondairement progressives (type B):** après une phase initiale rémittente, on observe une progression avec ou sans poussées, suivies alors de rémissions minimales et de plateaux.

**\*\*\* Les formes progressives continues (type C):** le handicap évolue sans poussées individualisables mais des fluctuations minimales et des phases de plateau peuvent s'observer. Ainsi, la pente évolutive de la maladie peut être très variable. Mais, en quelques années le plus souvent, le malade a perdu toute autonomie.

**\*\*\* Les formes progressives rémittentes (type A):** la maladie est progressive dès le début, avec des poussées nettes, suivies ou non de récupération et où il apparaît une progression continue entre deux poussées.

**Figure 43: Principaux types évolutifs de la SEP.**



**Tableau 5: "Facteurs pronostiques" dans la SEP.**

| Bon pronostic                                             | Mauvais pronostic                                                     | Sans influence                                  |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Forme rémittente                                          | Forme progressive                                                     | Sexe                                            |
| Age de début < 40ans                                      | Age de début > 40 ans                                                 | Pente de progression                            |
| Début par :<br>neuropathie optique<br>symptômes sensitifs | Début par :<br>atteinte motrice,<br>cérébelleuse<br>ou sphinctérienne | Nombre de poussées                              |
| Première rémission<br>de longue durée                     |                                                                       | Début monosymptomatique<br>ou polysymptomatique |
| Évolution bénigne<br>durant les 5 premières<br>années     |                                                                       | Symptômes psychiatriques                        |
|                                                           |                                                                       | IRM (?)                                         |
|                                                           |                                                                       | PEV                                             |
|                                                           |                                                                       | % IgG du LCR                                    |
|                                                           |                                                                       | Bandes oligoclonales                            |
|                                                           |                                                                       | Groupe HLA                                      |
|                                                           |                                                                       | Sous-populations lymphocytaires                 |

### **c) Pronostic (tableau 5).**

Il est impossible de prévoir le pronostic. Ainsi, *ni le nombre de poussées, ni l'âge de début, ni le type des atteintes ne permettent de prédire l'avenir*. Il n'y a, en particulier, aucune corrélation entre le nombre de poussées et le degré de handicap. Cependant, une récupération quasi-totale (voire totale) après chaque poussée est incontestablement un facteur de bon pronostic.

De même, les examens complémentaires dont on dispose (l'étude du LCR, l'analyse des images radiologiques) n'ont pas permis une meilleure évaluation du pronostic. Ainsi, il n'existe pas de relation simple entre l'importance de la réaction inflammatoire du LCR et la gravité de la maladie.

De même, la pratique d'examens radiologiques successifs chez un même patient a montré l'absence de corrélation entre la sévérité des troubles cliniques et le nombre de plaques (8).

La mort est rarement la conséquence directe d'une poussée évolutive de la maladie; même les lésions du tronc cérébral, dont la sémiologie peut être impressionnante, sont suivies le plus souvent de rémissions surprenantes. En revanche, l'invalidité neurologique permanente expose le malade à des complications redoutables (infections urinaires, escarres, sensibilité aux infections intercurrentes). *La durée de survie moyenne est actuellement supérieure à 20 ans.*

### **3-Formes particulières de SEP.**

#### **a) SEP de l'enfant:**

Elle intéresse les cas ayant débuté avant l'âge de 16 ans (126). La symptomatologie initiale n'est pas différente de celle rencontrée chez l'adulte, mais elle est généralement monosymptomatique. Les atteintes sensitives et oculaires (neuropathie optique) (127) sont les plus fréquentes. L'évolution, se fait sur un mode rémittent et est souvent bénigne, (128).

#### **b) SEP à révélation tardive:**

Les SEP débutant après 60 ans sont très rares. La symptomatologie initiale est le plus souvent motrice et l'évolution progressive (129) (130). Le diagnostic est difficile car la coexistence de pathologies fréquentes (HTA, cervicarthrose...) associées à la SEP rend l'interprétation de

certaines examens complémentaires (IRM, potentiels évoqués) délicate.

**c) SEP pseudotumorales:**

Ces formes posent des problèmes diagnostiques et nosologiques compliqués. En effet, elles surviennent à tout âge et miment (aussi bien cliniquement que radiologiquement) une tumeur. La biopsie cérébrale montre une démyélinisation et un infiltrat inflammatoire péri-vasculaire (131). Dans certains cas, il existe un antécédent récent de vaccination. L'évolution est le plus souvent favorable sous traitement corticoïde et l'apparition de nouvelles lésions reste rare. Certains auteurs rapprochent ces formes pseudotumorales, sans rechute, à l'encéphalomyélite post-vaccinale (132).

**d) Encéphalomyélites aigües disséminées:**

Elles surviennent le plus souvent après une infection virale ou une vaccination. L'évolution est rapide et d'un seul tenant, et le tableau clinique est sévère. L'atteinte neurologique est disséminée à tout le névraxe; un coma et des crises comitiales ne sont pas rares (133). C'est dans les formes où la symptomatologie est plus limitée que le diagnostic différentiel avec une SEP peut se poser. Les données du LCR et de l'IRM ne permettent pas de trancher définitivement et seul un suivi régulier du patient autorise un diagnostic définitif (134).

**e) Neuromyéélite optique de Devic:**

Elle est caractérisée par l'association d'une neuropathie optique aigüe ou subaigüe et d'une médullopathie (8). Les critères diagnostiques de la neuromyéélite optique sont les suivants:

- atteinte de la moelle épinière et des nerfs optiques aigüe ou subaigüe, simultanée ou séparée de plusieurs mois ou années.

- évolution variable sans jamais observer de signes témoignant d'une atteinte cérébrale, cérébelleuse ou du tronc cérébral.

- normalité de l'IRM encéphalique.

- augmentation du volume de la moelle associée à des signes de nécrose visibles en IRM.

-absence de sécrétion intrathécale d'immunoglobulines, mais des bandes oligoclonales et des cellules sont parfois présentes.

L'étude anatomopathologique montre une nécrose cavitaire de la moelle épinière sans signes inflammatoires. Les lésions de démyélinisation sont limitées aux nerfs optiques, où il existe parfois une nécrose.

#### **f) Forme silencieuse de SEP:**

C'est l'existence d'une SEP sans symptômes évoquée devant des images radiologiques du système nerveux central montrant la présence de plaques typiques, sans aucune manifestation clinique. Actuellement, il s'agit souvent d'une découverte fortuite sur une IRM, et rien ne prouve que des symptômes neurologiques ne se développeront pas plus tard. Cependant, ces formes silencieuses avaient déjà été soupçonnées par les neuropathologistes ayant découvert, au cours d'autopsies, des plaques dans le cerveau de sujets très âgés et décédés de mort "naturelle" (135).

#### **4- Critères cliniques du diagnostic.**

Le diagnostic de SEP repose sur l'association de quatre critères cliniques qui sont par eux-mêmes non spécifiques (136). Les difficultés diagnostiques apparaissent dès lors qu'un, ou a fortiori plusieurs, de ces critères fait (font) défaut.

**\*\*\* Premier critère: la dissémination des signes cliniques dans le temps et dans l'espace.** L'évolution des signes dans le temps (survenue d'au moins deux poussées séparées par un temps libre de plus d'un mois) et leur dissémination dans l'espace (atteinte d'au moins deux régions anatomiques) constituent le premier critère essentiel du diagnostic. Par exemple, la survenue d'une paraparésie régressive puis, un an plus tard, de fourmillements des membres inférieurs correspond à deux poussées mais à une seule lésion (topographique). La survenue d'une baisse de l'acuité visuelle puis, six mois plus tard, d'une paralysie faciale périphérique correspond à deux poussées et à deux lésions. Enfin, la survenue simultanée d'un vertige et de troubles sphinctériens est l'expression de deux lésions au cours d'une même poussée.

**\*\*\* Second critère: l'âge de survenue. La grande majorité des SEP (80%) débute entre 25 et 40 ans.**

L'âge influe sur la valeur diagnostique de la symptomatologie. Ainsi, la survenue d'une baisse unilatérale de l'acuité visuelle chez une femme jeune est très suggestive du diagnostic. A l'inverse, un trouble analogue apparaissant chez une femme de 60 ans doit orienter vers d'autres causes possibles (vasculaires notamment).

De plus, la symptomatologie varie selon l'âge de début de la SEP (129). Ainsi, les troubles visuels, oculo-moteurs, cérébelleux et vestibulaires sont volontiers révélateurs chez un sujet jeune, et leur évolution est régressive dans 80% des cas. Au-delà de 45 ans, la SEP débute souvent de façon insidieuse, par des troubles moteurs des membres inférieurs évoluant de façon progressive (50% des cas).

Dans une tranche d'âge donnée, certains symptômes et signes ont plus de valeur diagnostique que d'autres. Il existe en quelque sorte une hiérarchie symptomatique: une NORB ou une ophtalmoplégie internucléaire ont une plus grande portée diagnostique qu'une paraparésie.

**\*\*\* Troisième critère: les signes doivent témoigner de la prédominance des lésions dans la substance blanche.** Classiquement, la symptomatologie est le reflet de la topographie des lésions qui affectent les régions richement myélinisées (nerf optique, capsule interne, cervelet, moelle épinière). La survenue précoce de signes liés à une atteinte de la substance grise (aphasie, épilepsie) est rare (1% des cas) et doit conduire à évoquer d'autres diagnostics. Cependant, cette règle ne s'applique plus après des années d'évolution, car les lésions peuvent alors s'étendre au-delà de la substance blanche.

**\*\*\* Quatrième critère: l'exclusion d'autres diagnostics possibles.** C'est une règle formelle. Il ne faut pas poser par excès le diagnostic de SEP en considérant, par exemple, des symptômes sensitifs fugaces comme une poussée. Ainsi, mieux vaut porter le diagnostic de SEP par défaut que par excès. Mais, il est clair que la dissémination temporelle et spatiale des signes

n'est pas exclusive à la SEP. D'autres affections peuvent prendre un profil symptomatique et évolutif identique. *Le polymorphisme clinique de la SEP est tel que les diagnostics différentiels sont nombreux* (tableau 7), mais voici quelques exemples:

- Chez une femme jeune, la survenue simultanée ou successive de troubles visuels et d'une atteinte médullaire doit faire évoquer un lupus érythémateux aigu disséminé, d'autant plus que s'y associent des troubles du comportement et/ou une épilepsie.

- L'association de signes d'atteinte du tronc cérébral et d'une pléiocytose persistante dans le liquide céphalo-rachidien doit faire évoquer une sarcoïdose.

- La notion de piqure de tique, d'un érythème transitoire et d'arthralgies doivent orienter vers une maladie de Lyme.

- L'apparition de signes neurologiques diffus chez un patient né en Afrique du Nord doit faire penser d'abord à une maladie de Behçet.

- L'analyse des images radiologiques (scanner, IRM) fera évoquer parfois le diagnostic d'accidents ischémiques multiples liés à une vascularite du système nerveux central, comme celui de lymphomes cérébraux multifocaux.

- Quant à la survenue progressive d'une paraparésie, elle peut orienter, selon l'âge et le contexte clinique, vers une pathologie de la charnière crânio-cervicale ou de la moelle cervicale, une paraparésie liée au virus HTLV1.

- Au cours de l'infection par le VIH, des manifestations neurologiques multifocales et régressives peuvent survenir.



## **B- Diagnostic paraclinique.**

Le diagnostic de SEP est fondé sur le caractère multifocal des lésions et sur l'évolution par poussées. Cette notion de dissémination dans l'espace et dans le temps peut faire défaut au début de la maladie et dans les formes progressives. Il est possible d'enrichir l'inventaire avant tout par l'imagerie (IRM), mais aussi par la mise en évidence d'anomalies de la conduction des grandes voies myélinisées (potentiels évoqués). Dans un autre registre, l'examen du LCR confirme la nature inflammatoire du processus (138).

### **1- Imagerie (fig.44 à 51).**

#### **a) Au scanner:**

Les lésions des hémisphères cérébraux peuvent apparaître sous forme de plages hypodenses disséminées dans les régions péri-ventriculaires et/ou au voisinage du cortex. Les hypodensités sont inconstamment rehaussées après injection de produit de contraste (136).

#### **b) L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire)**

Elle constitue aujourd'hui la méthode de détection la plus performante avec une sensibilité 10 à 20 fois supérieure à celle du scanner (139). *Elle comporte plusieurs temps.*

*Un premier, dit T1,* permet l'analyse morphologique. Les anomalies suggestives d'une démyélinisation apparaissent sous la forme *d'hyposignaux noirs*, localisés dans la substance blanche (140). Ceux-ci peuvent être rehaussés après injection de gadolinium, ce qui témoigne d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique.

*Le deuxième temps T2* permet une étude lésionnelle plus précise. Les foyers de démyélinisation sont visibles en T2 sous forme d'un *hypersignal (blanc)* (141): plaques plus ou moins étendues péri-ventriculaires ou images arrondies disséminées dans la substance blanche jusqu'aux limites du cortex. Les lésions sont bien visibles dans le tronc cérébral, notamment dans la protubérance, ou dans les pédoncules cérébelleux. Des méthodes appropriées permettent de les déceler dans la moelle cervicale mais les lésions des nerfs optiques échappent aux investigations usuelles (142).

La nature des lésions observées sur l'IRM est débattue, les hypersignaux traduisant des lésions d'âge et de type différents: oedème, démyélinisation, cicatrice gliale. Le transfert de magnétisation et la spectroscopie devraient permettre de différencier la démyélinisation de la perte axonale (145), de quantifier la démyélinisation (146) et d'apprécier la progression de la maladie (147).

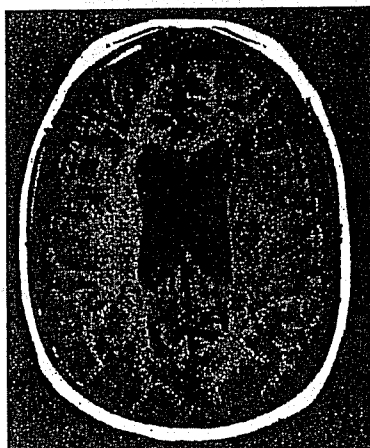
Cependant, *de telles images ne sont pas spécifiques de la SEP*: elles sont présentes dans d'autres affections de la substance blanche (sarcoïdose, maladie de Behçet, lupus érythémateux disséminé, vascularite primitive...).

D'une façon générale, ces lésions de démyélinisation apparaissant en T2 ont *peu de relations avec la sémiologie clinique*. Ainsi, on estime que 75% des lésions observées n'ont pas de traduction clinique et que la surface lésionnelle totale en IRM n'est pas corrélée au handicap du patient (140).

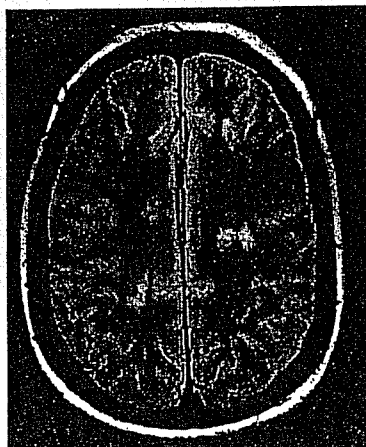
L'intérêt des images d'IRM pour le diagnostic est précisément de *prouver la dissémination* (144). C'est ainsi que des images significatives au sein de la substance blanche hémisphérique sont constatées chez 60% des patients atteints d'une névrite optique rétro-bulbaire cliniquement isolée, chez 75% des patients dont la sémiologie évoque une atteinte limitée au tronc cérébral, chez 80% des patients manifestant une pathologie non compressive de la moelle épinière (112).

L'IRM sous gadolinium fait apparaître les lésions récentes et/ou évolutives (148), rehaussées après injection, alors que les lésions anciennes demeurent hypointenses. Les images qu'elle fournit sont *plus souvent en relation avec la sémiologie de la poussée actuelle*. Elle peut également constituer un moyen de contrôle d'un essai thérapeutique. Son intérêt est donc aussi d'écarter d'autres diagnostics possibles.

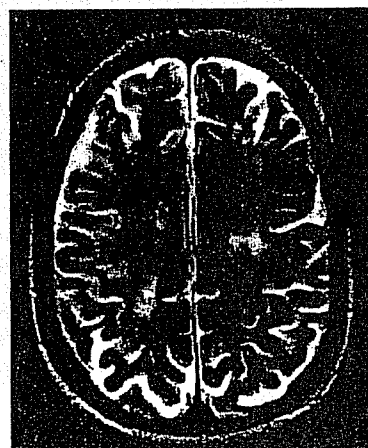
**Figure 44: Aspect IRM évocateurs de la SEP (coupes axiales).**



Séquence en pondération T1 :  
hyposignal péri-ventriculaire,  
juste en regard du corps ventriculaire  
gauche au niveau de la substance  
blanche.

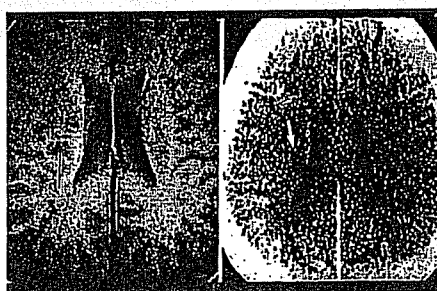


Séquence en densité de protons,  
ou 1<sup>er</sup> écho du T2.



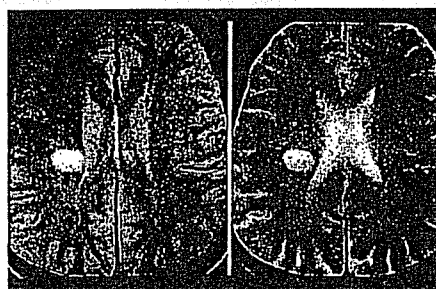
Séquence du 2<sup>e</sup> écho du T2 :  
hypersignaux de la substance blanche  
péri-ventriculaire de répartition  
bilatérale, particulièrement  
plus nombreux et beaucoup plus visibles  
que les hyposignaux  
sur les séquences en pondération T1.

**Figure 45: Valeur relative des techniques d'exploration et des séquences pour visualiser les plaques de sclérose.**



À gauche, séquence IRM en  
pondération T1 : hyposignaux de  
la substance blanche visibles des  
deux côtés, avec un hyposignal  
important du côté droit.

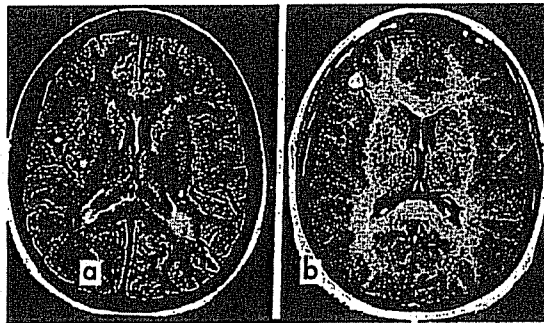
À droite, exploration scanogra-  
phique : l'hyposignal visible sur la  
séquence en T1 est retrouvé sous  
la forme d'une hypodensité, diffi-  
cile à voir (flèche blanche).



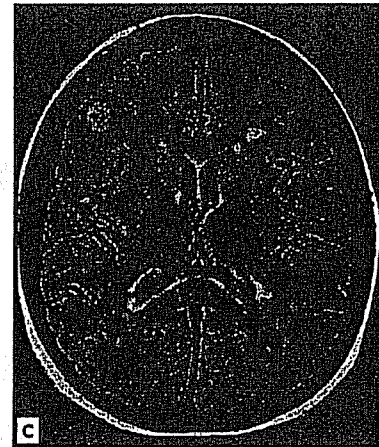
Séquence IRM en T2, densité de protons à  
gauche, deuxième écho à droite. L'hyposignal  
vu en T1 se traduit cette fois-ci par un hyper-  
signal important et la volumineuse plaque est  
beaucoup plus visible que sur les deux images  
précédentes.

**Figure 46: Modification dans le temps des images de SEP (coupes axiales).**

a. Séquence en densité de protons. Petits hypersignaux bilatéraux et peu nombreux.  
b. Séquence en pondération T1 après injection de gadolinium, deux mois après l'image 'a. Prise de contraste au niveau de la substance blanche frontale droite, traduisant l'existence d'une lésion récente.

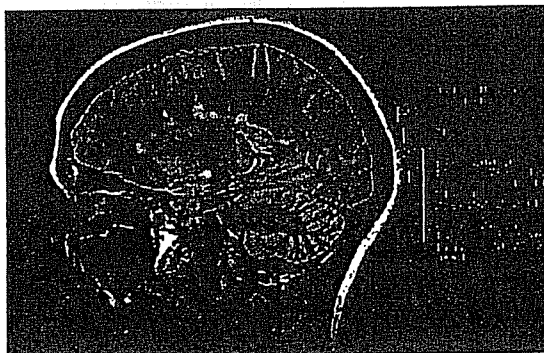


c. Séquence en densité de protons, réalisée en même temps que l'image 'b. Hypersignal correspondant à la prise de contraste vue en 'b. Pas de modification des autres images visibles en 'a. Cette figure montre donc le caractère évolutif des plaques. En dehors de protocoles de suivi thérapeutique, distinguer le caractère récent du caractère ancien des plaques n'a qu'un intérêt très relatif.

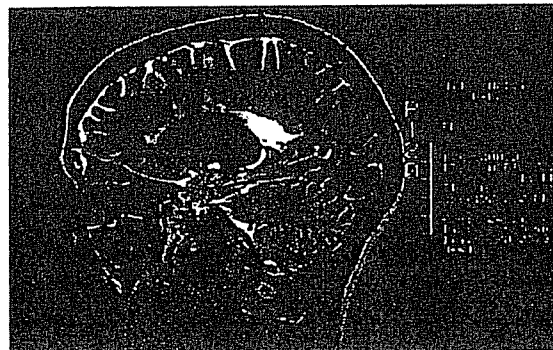


**Figure 47: Aspect IRM évocateur de SEP en T2 (coupes sagittales).**

Ce type de coupe permet de mieux visualiser les plaques de sclérose et de mieux retrouver les anomalies au niveau du corps calleux.

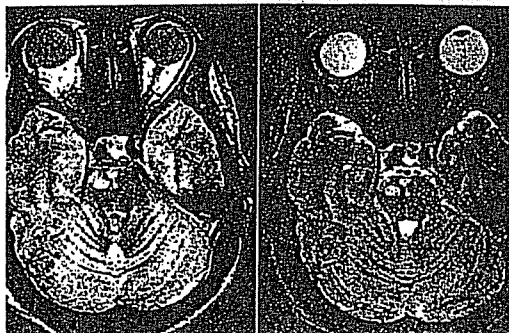


A  
Séquence en densité de protons.



B  
Séquence 2° écho du T2. Hypersignaux de la substance blanche péri-ventriculaire.

**Figure 48: Atteintes au niveau de la fosse postérieure (coupes axiales).**

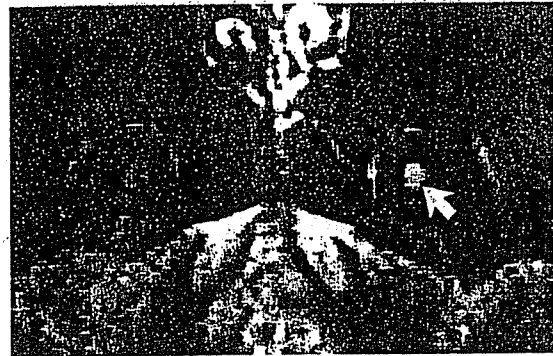


A gauche, séquence en densité de protons.  
À droite, séquence 2° écho du T2. Hypersignaux de la partie droite de la protubérance. La flèche noire montre également un hypersignal de la substance blanche du lobe temporal gauche.

**Figure 49: Atteinte des voies optiques dans la SEP.**

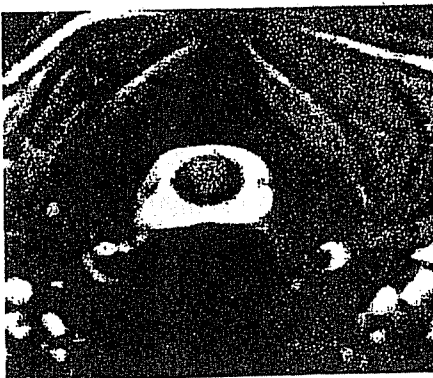


*Coupe axiale en pondération T2 centrée sur les orbites. Hypersignal du nerf optique droit.*



*Coupe coronale en pondération T2 centrée sur les orbites. On retrouve l'hypersignal du nerf optique (flèche blanche).*

**Figure 50: Atteinte de la moëlle dans la SEP.**



*À gauche, séquence sagittale en pondération T2 de la moëlle cervicale. Hypersignal de la moëlle cervicale juste en regard du corps de l'axis.*

*À droite, coupe axiale en pondération T2. Hypersignal centro-médullaire s'étendant en arrière et ne respectant pas la frontière entre substance grise et substance blanche.*

**Figure 51: Diagnostic différentiel de la SEP.**

De multiples étiologies peuvent être responsables d'hypersignaux de la substance blanche, plus particulièrement les lésions ischémiques.

*À gauche, coupe axiale en densité de protons. À droite, coupe axiale en 2<sup>e</sup> écho du T2. Multiples hypersignaux de la substance blanche bilatéraux en rapport avec une vascularite.*



## **2- Les potentiels évoqués.**

Leur enregistrement permet de déceler le retard infligé à la transmission d'un message sensoriel ou sensitif par les lésions disséminées sur les voies de conduction. Ils permettent la détection des lésions cliniquement silencieuses touchant les voies visuelles, sensitives, auditives et motrices (149). Cependant, *l'allongement du temps de conduction central est suggestif, mais non spécifique, d'une lésion de démyélinisation lorsque la morphologie et l'amplitude du potentiel sont conservées. Il n'existe pas de corrélation nette avec la clinique.*

### **a) Les potentiels évoqués visuels (PEV):**

Ils explorent les nerfs optiques, le chiasma et les bandelettes. Les anomalies consistent en un allongement de la latence de l'onde P de 10 à 30 msec. (P100). Une différence exagérée de cette même latence entre les deux côtés peut être significative à elle seule. Les anomalies sont constantes lorsqu'il existe une névrite optique rétro-bulbaire, qui à l'extrême peut abolir les PEV (150). D'une façon générale, il existe une anomalie des PEV dans 80% des SEP définies (90% si il y a antécédent de névrite optique) et 50% des SEP possibles (140).

### **b) Les potentiels évoqués auditifs (PEA):**

Ils explorent la transmission d'un message auditif par les structures du tronc cérébral (151). Ils sont anormaux dans 60% des SEP définies et 40% des SEP possibles (140).

### **c) Les potentiels évoqués somesthésiques (PES):**

Ils explorent la conduction des nerfs périphériques et des voies centrales de la sensibilité. Ils sont anormaux dans 75% des SEP définies et 50% des SEP possibles (140). Les anomalies constatées sur la portion centrale de la voie lemniscale sont présentes dans 60% des SEP après stimulation des nerfs médians et 75% après stimulation du nerf tibial postérieur.

### **d) Les potentiels moteurs corticaux:**

Ils permettent de mesurer la vitesse de conduction des voies motrices depuis le cortex jusqu'aux membres supérieurs et plus difficilement aux membres inférieurs. Des anomalies des potentiels

moteurs sont observés dans 90% des SEP définies et 60% des SEP possibles ou probables (140).

### **3- Liquide céphalo-rachidien (LCR).**

Son examen contribue au diagnostic dans la mesure où il met en évidence un processus de synthèse intrathécale de gamma-globulines. La ponction lombaire ne modifie pas le cours évolutif de la maladie, elle fournit des *résultats plus significatifs quand elle est pratiquée à l'occasion d'une poussée*. Le LCR est anormal dans 90% des SEP définies et 40% des SEP possibles (140).

-> Le processus immunitaire local peut se révéler par la présence de lymphocytes. Constatée dans 1/3 des cas, cette lymphocytose est modérée (5 à 30 lymphocytes) et un taux supérieur à 50 lymphocytes doit faire rejeter le diagnostic de SEP. Le typage cellulaire montre une prédominance des lymphocytes T activés et une élévation du rapport T CD4+/T CD8+. En cours de poussée, on peut observer une accentuation de ces anomalies avec augmentation des CD4 et chute des CD8.

-> La protéinorachie est augmentée dans près de 40% des cas. Le taux moyen est de 0,40g/l pouvant aller jusqu'à 0,70g/l mais ne dépassant jamais 1g/l dans la SEP.

-> *L'augmentation du taux des gamma-globulines et leur distribution oligoclonale sur l'électrophorèse sont l'indice le plus spécifique* et sont observées dans 3/4 des cas. Cette augmentation est significative au-delà de 14% (taux normal 10%). Le taux habituel dans la SEP est de 20% mais peut atteindre 35%. Les bandes oligoclonales correspondent à la sécrétion intrathécale d'immunoglobulines de type G, absentes dans le sérum des patients. La répartition des bandes oligoclonales est variable d'un patient à l'autre mais reste souvent stable tout au long de l'évolution (il n'est pas ou peu modifié par un traitement corticoïde) (152).

**Tableau 6: % d'anomalies des explorations électriques et du LCR au cours de la SEP:**

| Exploration         | % d'anomalies dans SEP | % d'anomalies dans SEP |
|---------------------|------------------------|------------------------|
|                     | définies               | possibles              |
| PEV                 | 80                     | 50                     |
| PEA                 | 60                     | 40                     |
| PES                 | 75                     | 50                     |
| P moteurs corticaux | 90                     | 60                     |
| Ponction LCR        | 90                     | 40                     |



#### 4- Marqueurs biologiques.

Encore du domaine de la recherche, deux classes principales de marqueurs ont été étudiées:

- d'une part, des molécules qui proviennent de la dégradation de la myéline: protéine basique de la myéline (PBM), galactocérébroside (galC), lectine soluble du cervelet (CSL)
- d'autre part, des molécules qui interviennent dans la régulation de l'immunité: IL-2, récepteur soluble à l'IL-2, facteur de nécrose tumorale (TNF  $\alpha$ ), IL-1, IL-6 (153) (154).

L'élévation de ces marqueurs dans le sang et/ou dans le LCR ne possède que peu ou pas de spécificité. En revanche, *leur évolution au cours du temps pourrait avoir une signification pronostique* (155). Ainsi, le taux de PBM dans le LCR pourrait prédire la réponse aux corticoïdes, celui de l'IL-1, du TNF et de l'IL-2-R serait corrélé à l'activité de la maladie.

#### 5- Conclusion.

Normaux, ces examens n'excluent pas une SEP. Anormaux, ils ne constituent qu'une aide au diagnostic. Ils contribuent notamment à écarter d'autres pathologies (importance de l'IRM), à identifier une dissémination des lésions dans l'espace (détection des lésions cliniquement silencieuses), et plus encore dans le temps (apparition d'anomalies absentes antérieurement). Ils contribuent enfin à montrer la nature "inflammatoire" du processus pathologique (étude du LCR) (156).

## C- Classification diagnostique.

Il est possible de préciser si la maladie est certaine (définie) ou possible.

*Le diagnostic peut être assuré grâce aux seules données cliniques (SEP définies cliniquement)*

ou avec l'aide des examens complémentaires. Il peut être considéré comme probable dans les mêmes conditions.

*Aujourd'hui, on a recours de plus en plus à la classification de Poser et coll. (tableau 8) qui, la première, inclut des examens biologiques, électrophysiologiques et radiologiques comme aides au diagnostic (158). Il s'agit d'une contribution mais il est clair que ces examens ne permettent jamais de faire par eux-mêmes le diagnostic. On ne fait pas de diagnostic de SEP à la suite de la découverte d'anomalies de l'IRM chez un sujet n'ayant eu aucune manifestation neurologique.*

Par rapport à la classification plus ancienne de Schumacher et al. (tableau 8), proposée il y a trente ans et dont la spécificité est de 95% (8), la classification de Poser permet de porter un diagnostic précoce dans l'évolution de la maladie.

L'objectif de cette classification est double:

-> d'abord, pour avoir un langage commun, entre médecins et chercheurs, langage qui permette, face à une maladie aussi déconcertante, de se référer à des définitions précises, tant pour l'allure évolutive que pour le degré de certitude diagnostique.

-> ensuite, d'identifier un groupe particulier de SEP, appelé "*SEP définie avec l'aide des examens complémentaires*". Dans ce cadre, se trouvent des SEP récentes où l'histoire clinique est limitée. *Ce groupe est enfin, le seul qui puisse permettre les essais thérapeutiques.*

#### **D- Diagnostic différentiel (tableau 7).**

Le diagnostic différentiel des lésions aiguës de SEP inclut d'autres maladies inflammatoires et démyélinisantes du système nerveux central.

Le respect des neurones différencie la SEP de la plupart des **encéphalites virales**.

La distinction peut être difficile avec une **encéphalomyélite périveineuse**, quoique les lésions de SEP soient généralement plus étendues et moins uniformément distribuées (159).

La **leucoencéphalopathie multifocale progressive** entraîne rarement des difficultés diagnostiques du fait du contexte d'immuno-suppression dans lequel elle survient, de l'absence ou de la pauvreté de la réaction inflammatoire, de la présence enfin d'oligodendrocytes monstrueux qui lui sont spécifiques.

**Des infarctus cérébraux de petite taille** siégeant dans la substance blanche sont reconnus sur des imprégnations argentiques des axones : dans le cas d'un infarctus, les axones sont interrompus alors qu'ils sont respectés en cas de SEP.

**Les formes pseudotumorales de SEP** sont assez fréquentes: les symptômes rapidement évolutifs, la taille de la lésion, l'oedème cérébral qui l'accompagne, peuvent conduire à une intervention neuro-chirurgicale (132). L'examen extemporané lui-même peut être hésitant et suggérer, soit un oligodendrogliome, soit une métastase d'un adéno-carcinome à cellules claires, avant que le diagnostic ne soit redressé devant le caractère démyélinisant de la lésion.

### **Tableau 7: Diagnostic différentiel de la SEP.**

- **Atteinte diffuse du SNC d'évolution souvent rémittente**
  - Vasculites (LED, PAN)
  - VIH
  - Maladie de Behçet
  - Sarcoidose
  - Maladie de Lyme
  - Encéphalomyélite aiguë disséminée
  - Syndrome de Devic
  - Artérites cérébrales primitives ou secondaires
- **Atteinte systématisée du SNC d'évolution progressive**
  - Dégénérescences spino-cérébelleuses
  - Sclérose combinée de la moelle épinière
  - Myélopathie chronique associée au virus HTLV1
  - Maladies métaboliques (adrénomyéloneuropathie...)
- **Atteinte localisée du SNC d'évolution rémittente**
  - Tumeurs cérébrales
  - Lymphome primitif du SNC
  - Malformation vasculaire de la moelle ou du tronc cérébral
  - Tumeurs de la moelle épinière
- **Atteinte localisée d'évolution progressive**
  - Malformation d'Arnold-Chiari
  - Tumeurs cérébrales (fosse postérieure, moelle épinière)
  - Kyste arachnoïdien

**Tableau 8: Critères diagnostiques de Poser *et al* (1983).**

| Catégories | Poussées<br>antérieures<br>(nombre) | Signes<br>cliniques<br>(nombre) | Atteinte<br>Infraclinique* | LCR (BO) |
|------------|-------------------------------------|---------------------------------|----------------------------|----------|
| SEPDC      |                                     |                                 |                            |          |
| 1          | 2                                   | 2                               | 1                          |          |
| 2          | 2                                   | 2                               | et 1                       |          |
| SEPDE      |                                     |                                 |                            |          |
| 1          | 2                                   | 1                               | ou 1                       | +        |
| 2          | 1                                   | 2                               |                            | +        |
| 3          | 1                                   | 1                               | et 1                       | +        |
| SEPPC      |                                     |                                 |                            |          |
| 1          | 2                                   | 1                               |                            |          |
| 2          | 1                                   | 2                               |                            |          |
| 3          | 1                                   | 1                               | et 1                       |          |
| SEPPE      |                                     |                                 |                            |          |
| 1          | 2                                   |                                 |                            | +        |

SEPDC : SEP définie cliniquement.

SEPDE : SEP définie avec les examens de laboratoire.

SEPPC : SEP probable cliniquement.

SEPPE : SEP probable avec les examens de laboratoire.

\* IRM, potentiel(s) évoqué(s), bilan urodynamique.

BO : bandes oligoclonales.

**Tableau 9: Critères diagnostiques de Schumacher *et al* (1965).**

1. L'examen clinique trouve des signes témoignant d'une atteinte du système nerveux central (SNC).
2. Les antécédents du patient comportent au moins deux atteintes différentes du SNC.
3. L'atteinte du SNC témoigne d'une atteinte prédominant dans la substance blanche.
4. L'évolution de l'atteinte du SNC correspond à une ou à deux des modalités suivantes:
  - au moins deux poussées séparées par un intervalle de plus d'un mois, chaque poussée durant plus de 24 heures,
  - évolution progressive ou en marches d'escalier des symptômes et signes sur une durée d'au moins six mois.
5. L'âge du patient au début de sa maladie est compris entre 10 et 50 ans.
6. Les symptômes et les signes ne connaissent pas de meilleure explication.

## IV- TRAITEMENTS.

### A-Généralités.

#### 1- Les difficultés d'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques.

La SEP commence à ne plus être une maladie incurable. Des avancées thérapeutiques limitées mais indiscutables ont été faites (160). Mais l'évaluation de l'efficacité des traitements au cours de la SEP se heurte à des difficultés particulières qui tiennent à différents facteurs:

- la variabilité de l'évolution de la maladie d'un patient à un autre;
- les fluctuations des performances chez un même patient en fonction de divers facteurs comme la fatigue, la température ambiante (123);
- les difficultés d'estimation objective de l'état clinique, notamment les signes sensitifs;
- les variations des données de l'examen chez un même patient d'un médecin à un autre;
- l'importance de l'effet placebo;
- l'absence de critère biologique spécifique d'évolution.

Pour tenter de pallier à ces difficultés, des règles générales ont été établies (160).

**1° Les essais thérapeutiques ne peuvent s'adresser qu'à des SEP définies selon les critères de Poser (158) (tableau 7).**

**2° L'évaluation clinique doit être effectuée en référence:**

- . à une échelle de handicap: *échelle de Kurtzke* (tableau 9) qui tient compte de l'importance de l'atteinte des principaux systèmes, et échelle EDSS (tableau 10)
- . et au retentissement sur la marche: *index ambulatoire* (tableau 11).

NB: L'IRM apporte un complément d'information dans l'évaluation paraclinique de l'efficacité thérapeutique.

**3° Les essais doivent porter sur des formes similaires de la maladie.** Par exemple, les essais récents avec l'interféron se sont adressés uniquement à des formes rémittentes.

4° Tout essai doit avoir un objectif précis qui conditionne le nombre et le choix des patients à inclure (par exemple, réduction du nombre de poussées, stabilisation du handicap).

5° Tout essai doit comporter un groupe de référence où les patients reçoivent un placebo de manière randomisée, en double aveugle.

## **2- Les objectifs thérapeutiques.**

Les différentes formes évolutives de la maladie permettent d'indiquer les cibles potentielles du (ou des) traitement(s) de la SEP (161). On distingue ainsi:

- le traitement des poussées, dominé par les corticoïdes.
  - les traitements de fond de la maladie, dont le but est d'espacer les poussées et de prévenir l'apparition du handicap neurologique. Ils sont actuellement représentés par les immuno-modulateurs et les immuno-suppresseurs.
  - les traitements qui permettent de freiner l'évolution dans les formes d'aggravation progressive.
- Il s'agit d'une nouvelle stratégie thérapeutique de recherche, dont le but est de favoriser la remyélinisation et/ou de protéger l'axone. Elle est encore à l'état d'études.
- on y ajoute les traitements symptomatiques de la maladie.

### **B- Le traitement des poussées.**

*Il repose sur les corticoïdes habituellement utilisés sous la forme de Méthylprednisolone intraveineuse (Solumédrol\*) à la dose totale de 3 à 4g, délivrée en 3 à 5 jours. Il est d'usage d'assurer un relai par une corticothérapie orale pendant quelques jours à quelques semaines. En tous cas, la cure est brève, ne dépassant pas 1 à 3 mois.*

Le mode d'action des corticoïdes est à présent mieux connu:

*=> Efficacité rapide mais transitoire liée à leur action plus anti-inflammatoire qu'immuno-suppressive. Des études IRM ont montré une diminution de la perméabilité vasculaire dans le système nerveux central après injection de Méthylprednisolone, ce qui rend probablement compte de l'action anti-inflammatoire et anti-oedémateuse des corticoïdes.*

danger (168).

**d) Le méthotrexate:**

A faibles doses (7,5mg) administrées une fois par semaine par voie orale, il a été testé plus récemment dans des formes d'aggravation progressive. Il aurait un effet sur le handicap fonctionnel des membres supérieurs mais pas sur les possibilités de marche, selon l'échelle de Kurtzke...

Ces résultats doivent être confirmés (169).

**e) La cladribine (2-chloro-déoxyadénosine):**

C' est un nucléoside utilisé en hématologie. Elle a été testée dans des formes progressives où elle aurait une certaine efficacité (170). Toutefois, les effets secondaires hématologiques de la molécule ne sont pas négligeables, et des essais avec des doses plus faibles sont en cours (171).

**f) La mitoxantrone:**

Agent intercalant du DNA, elle aurait une efficacité sur les formes très actives de la SEP. Elle permettrait une diminution de la fréquence des poussées et une amélioration du handicap neurologique selon une étude franco-anglaise récente (172), améliorations jugées sur des critères cliniques et un suivi radiologique séquentiel (IRM). Cependant, les effets secondaires hématologiques et cardiaques ne sont pas négligeables, réservant la mitoxantrone aux formes agressives de SEP.

**g) L'irradiation lymphoïde totale:**

Elle réduit faiblement la pente d'aggravation des formes progressives chez certains patients. Elle est réservée au traitement d'attaque des formes graves en raison de ses dangers. Cependant, malgré des premiers essais prometteurs, les résultats en pratique restent décevants (173) (174).



## 2-Les immuno-modulateurs.

### a) Les interférons:

Ces sont des cytokines à activité anti-virale et immuno-modulatrice. Trois classes d'interférons sont connues ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ). Les interférons  $\alpha$  et  $\beta$  ont des actions pharmacologiques équivalentes car ils se lient au même récepteur membranaire. L'interféron  $\gamma$  ne présente aucune homologie de structure avec les précédents.

Un premier essai thérapeutique avait été tenté avec l'interféron  $\gamma$ , rapidement arrêté en raison d'une recrudescence des poussées, probablement liée au rôle amplificateur de la réponse immune de cet interféron.

Récemment (1993), une très large étude multicentrique, randomisée, en double aveugle a été publiée concernant un interféron  $\beta$  (interféron  $\beta$ -1b ou Bétaséron\*). Cet essai concernait des *SEP rémittentes, peu invalidantes* (175) (176). Le traitement fut administré par voie sous-cutanée tous les deux jours. Ainsi, les résultats à deux ans d'évolution ont montré une *diminution de la fréquence annuelle des poussées*, et surtout à l'IRM, la nette diminution du nombre de nouvelles lésions. *Mais aucune efficacité n'a été observée sur le score d'invalidité*. A cinq ans, les résultats montrent une stabilité de cet effet clinique et radiologique (177).

Les effets secondaires les plus fréquents sont:

- un syndrome pseudo-grippal et une asthénie importante, surtout pendant les trois premiers mois de traitement. Ils justifient la prescription systématique d'anti-pyrétiques comme le Paracétamol.

- des réactions locales aux points d'injection sont fréquentes ( le plus souvent à type de rougeur mais des cas de nécrose cutanée ont été rapportés).

- survenue de syndromes dépressifs, d'où la contre-indication de ce traitement en cas de syndrome dépressif sévère.

Mais, à côté de l'interféron  $\beta$ -1b, l'interféron  $\beta$ -1a (ou Avonex\*) fait l'objet d'études toutes récentes. Il diffère du précédent par deux acides aminés et par le fait qu'il soit glycosylé, ce qui le rend plus proche de l'interféron naturel (ceci peut expliquer la plus faible fréquence d'apparition d'anticorps neutralisants avec l'interféron  $\beta$ -1a). Cet interféron a été administré par voie intra-musculaire une fois par semaine, dans des formes rémittentes ou progressives, et a montré des résultats similaires à l'interféron  $\beta$ -1b sur la *réduction de la fréquence des poussées et sur les lésions IRM* (178). De plus, il suggère par rapport à l'interféron  $\beta$ -1b, un *effet sur la progression du handicap neurologique*.

Cependant, *malgré ces résultats encourageants, il faut rester prudent*.

En effet, les *améliorations* apportées, bien que renforcées par les images radiologiques, restent *modestes*. Ainsi, les interférons ne guérissent pas la SEP (179).

De plus, il existe probablement, au sein d'une population de SEP, des patients répondeurs à l'interféron et d'autres qui ne le sont pas. Il existe une corrélation entre l'efficacité du traitement et l'absence d'anticorps neutralisants. Environ 35% des patients sous interféron  $\beta$ -1b et 20% des patients sous interféron  $\beta$ -1a développent de tels anticorps. Ils apparaissent en général après six mois de traitement (8).

Enfin, la durée du traitement reste encore non définie; *les effets secondaires à long terme d'une immuno-modulation chronique, sont mal connus* et incitent à la prudence.

#### **b) Le copolymère-1 (Cop-1).**

C'est un polymère d'acides aminés basiques qui possède une réactivité croisée avec la protéine basique de la myéline. Son mécanisme d'action est mal connu. *Il aurait un effet équivalent à l'interféron beta sur la réduction de la fréquence des poussées, mais sans effets sur le handicap neurologique* (180). Des études supplémentaires comportant des corrélations clinico-radiologiques sont nécessaires (181).

**c) Les immunoglobulines intra-veineuses (182) (183).**

Leur efficacité est à l'étude. Un essai, dans les formes rémittentes, a montré une diminution de la fréquence des poussées. En plus de leur éventuel effet immuno-modulateur, elles pourraient, à fortes doses, expérimentalement favoriser la remyélinisation du système nerveux central.

**d) Le linomide (184).**

C'est un immuno-modulateur de synthèse qui augmente l'activité des cellules NK (natural killer) et prévient la survenue de plusieurs pathologies expérimentales auto-immunes dont l'EAE. Mais ses résultats restent à prouver chez l'homme.

**e) De nouveaux procédés d'immunothérapie sont à l'étude. Il s'agit d'approches expérimentales, reposant sur le modèle de l'EAE. Citons:**

- Le blocage ou la modulation des lymphocytes spécifiques; vaccination par des cellules T (185);
- L'utilisation d'anticorps monoclonaux (186) (187) ou d'anticorps dirigés contre des molécules d'adhésion, dont le but est d'inhiber le passage des lymphocytes activés à travers la barrière hémato-encéphalique;
- La modulation de l'expression de certaines cytokines en inhibant les cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-1) et favorisant les cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TGF- $\beta$ ).
- La tolérance orale à la myéline: elle fait actuellement l'objet d'un essai thérapeutique. Le principe est le suivant: l'administration par voie orale d'une des protéines majoritaires de la myéline, la PBM, induit une tolérance immunologique vis-à-vis de cette protéine (188).

**D- Réparation des lésions myéliniques.**

C'est une autre stratégie de recherche qui se développe. Elle ne tient pas compte de la cause mais de ses conséquences fonctionnelles. Son but est de favoriser la réparation des lésions de démyélinisation. Pour l'instant, plusieurs approches expérimentales sont à l'étude (189).

**1- La greffe de cellules myélinisantes (190).**

Les cellules myélinisantes (oligodendrocytes dans le système nerveux central, et cellules de

Schwann dans le système nerveux périphérique) peuvent, après transplantation, survivre, migrer et myéliniser les lésions expérimentales de démyélinisation. Mais cette approche reste, en pratique, difficile à envisager dans une pathologie aussi multifocale que la SEP.

## **2- L'utilisation des facteurs de croissance des cellules myélinisantes (191).**

Des travaux in vitro ont permis d'identifier de nombreux facteurs de croissance, agissant aux différentes étapes du développement des cellules de la lignée oligodendrogliale. Certains sont des facteurs mitogènes, d'autres des facteurs de survie. Ils pourraient constituer une approche thérapeutique des maladies démyélinisantes.

## **3- La protection du neurone.**

On sait que les aggravations progressives de la maladie sont associées à une souffrance axonale, irréversible. En outre, il est probable que cette atteinte neuronale pourrait, par le biais des interactions neurone/oligodendrocyte, inhiber les capacités endogènes de réparation myélinique. Prévenir cette phase "neuronale" de la maladie constitue donc une voie de recherche thérapeutique nouvelle.

# **E- Les traitements symptomatiques.**

Ils permettent d'améliorer notablement la gêne fonctionnelle du patient.

## **1- La rééducation.**

Elle a une place très importante dans le maintien de la fonction motrice et permet d'éviter les rétractions tendineuses. Elle aide le malade à exploiter les possibilités restantes ou à mettre en place des stratégies de compensation. Elle permet, de plus, de lutter contre les complications de l'immobilisation (atrophie, escarres).

Une rééducation active, manuelle est conseillée, en recommandant des séances courtes pluri-hebdomadaires, permettant de respecter la fatigabilité du patient (192).

On peut y rattacher le recours à certains appareillages qui représentent souvent une aide décisive.

Les moyens qui permettent d'améliorer la conduction nerveuse au niveau des zones démyélinisées peuvent être bénéfiques -> C'est le cas des bains froids réguliers.

-> C'est surtout le cas de médicaments nouvelles comme l'aminopyridine qui permet une amélioration symptomatique parfois spectaculaire (193). Mais ce produit est encore du domaine de l'expérimentation.

## **2- Traitements des atteintes neurologiques.**

### **a) La spasticité des membres inférieurs (163).**

Cette spasticité peut gêner la marche et être à l'origine de contractures douloureuses et de déformations. Les anti-spastiques les plus utilisés sont le baclofène (Lioréal\*) et le dantrolène (Dantrium\*). Il est important d'adapter le traitement de la spasticité à l'intensité du déficit moteur. En effet, lorsqu'une spasticité en extension est associée à un déficit moteur sévère des membres inférieurs, cette hypertonie, qui facilite la station debout, doit en partie être respectée.

D'autres procédés sont beaucoup plus rarement utilisés:

- injection de toxine botulinique en cas de spasticité très localisée,
- injection intrathécale de baclofène en cas de spasticité résistante aux traitements utilisés par voie orale,
- chirurgie médullaire de la spasticité.

### **b) Les tremblements:**

Ils sont très difficile à corriger. Certains traitements médicamenteux comme le clonazépan (Rivotril\*) ou le propranolol (Avlocardyl\*) peuvent être proposés sous surveillance médicale stricte. Dans les tremblements cérébelleux très sévères, une stimulation du noyau ventral intermédiaire du thalamus peut être proposée.

### **c) Les névralgies.**

Les névralgies (faciales, sciatiques ou autres) peuvent être favorablement influencées par divers médicaments classés comme anti-épileptiques, tels la carbamazépine (Tégrétol\*), la phénytoïne

(Dihydan\*) ou le clonazépam (Rivotril\*), mais aussi des médicaments classés comme anti-dépresseurs, tel l'amitryptiline (Laroxyl\*).

Lorsque la névralgie du trijumeau est mal soulagée ou impose un traitement continu, la thermocoagulation percutanée du trijumeau offre de bons résultats (163).

Les douleurs et les dysesthésies peuvent être améliorées par les antalgiques classiques, les tricycliques (Anafranil\*) à fortes doses, ou en cas d'échec, par la stimulation électrique transcutanée.

### **3- Traitements de la fatigue (194).**

La fatigue, dans la SEP, est multifactorielle, liée au handicap fonctionnel qui impose des efforts permanents, au syndrome dépressif réactionnel très fréquemment associé, mais elle est aussi et parfois principalement d'origine neurologique. Cette "fatigue neurologique", si particulière à la maladie qu'elle peut représenter un des éléments du diagnostic, peut majorer considérablement le handicap fonctionnel. Elle peut parfois être améliorée par la prise orale d'amantadine (Mantadix\*), à la dose de 2cp/jour. Ce traitement, qui améliore environ 30% des patients, est bien toléré.

D'autres traitements comme l'acide phosphorique ou des vitamines, notamment la vitamine C, peuvent être proposés.

### **4- Traitements des troubles urinaires.**

Les troubles mictionnels, le plus souvent à type d'impériosités et de fuites urinaires, majorent le handicap et l'inconfort des patients. Leur physiopathologie fait intervenir une hyperactivité du détrusor, souvent associée à une dyssynergie vésico-sphinctérienne. L'interrogatoire et l'examen physique périnéal sont le plus souvent insuffisants pour établir le profil du trouble urinaire et son traitement. Il est donc préférable, dans la plupart des cas, d'effectuer un bilan uro-dynamique afin de caractériser le trouble urinaire et de débiter un traitement spécifique (195).

L'hyperactivité vésicale peut être améliorée par les anticholinergiques, comme l'oxybutynine

(Ditropan\*), dont l'effet secondaire le plus fréquent est la sécheresse buccale.

Les alpha-bloquants comme l'alfuzisine (Xatral\*) agissent sur le sphincter.

Le recours aux auto-sondages urinaires permet de lutter contre l'insuffisance de vidange vésicale. Ces auto-sondages, qui doivent être réalisés proprement mais non stérilement, améliorent souvent le confort du patient en réduisant les fuites urinaires. Les cas les plus sévères font discuter des techniques de chirurgie urologique ou neurologique locale plus ou moins élaborées (196).

Bien entendu, le risque d'infection urinaire est élevé chez ces patients porteurs d'une vessie neurologique. Ceci justifie donc de rechercher systématiquement une infection urinaire devant des symptômes urinaires, avant tout traitement, ainsi qu'en cas de majoration de la fatigue ou du handicap fonctionnel.

Les troubles génitaux ont une origine souvent multifactorielle (neurologique et psychologique) chez ces patients et leur prise en charge globale mérite d'être tentée, du moins lorsque le handicap fonctionnel n'est pas majeur (197).

#### **5- Traitement de la dépression.**

Qu'elle survienne au début de la maladie, lorsque le patient est confronté au diagnostic, ou plus tardivement dans l'évolution de la maladie, elle doit toujours être prise en compte. Les antidépresseurs et/ou la prise en charge psychothérapique apportent un soutien important.

#### **6- Prise en charge sociale.**

Elle représente certainement l'un des aspects majeurs de la prise en charge des patients, quel que soit le stade évolutif de la maladie. Il peut s'agir de conseiller un reclassement professionnel à un malade encore actif, d'aider à l'obtention d'une invalidité ou d'une aide à domicile (198).

**Tableau 10: Cotation du handicap dans la SEP selon les paramètres fonctionnels de Kurtzke.**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Fonction pyramidale</b><br>0. Normale<br>1. Perturbée sans handicap<br>2. Handicap minimal<br>3. Paraparesie ou hémiparésie faible à modérée : monoparesie sévère<br>4. Paraparesie ou hémiparésie marquée : quadruparesie modérée ou monoplégié<br>5. Paraplégié, hémiplégié ou quadruparésie marquée<br>6. Quadriplégie<br>V. Inconnue                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| <b>Fonction cérébelleuse</b><br>0. Normale<br>1. Perturbée, sans handicap<br>2. Ataxie débutante<br>3. Ataxie du tronc ou d'un membre modérée<br>4. Ataxie sévère touchant tous les membres<br>5. L'ataxie ne permet plus la réalisation de mouvements coordonnés<br>V. Inconnue<br>X. Signe à porter après le grade lorsque la faiblesse (niveau 3 ou plus sur la cotation de la fonction pyramidale) perturbe l'évaluation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| <b>Fonction du tronc cérébral</b><br>0. Normale<br>1. Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle<br>2. Nyctagmus modéré ou autre handicap modéré<br>3. Nyctagmus sévère, faiblesse extra-oculaire marquée ou handicap modéré au niveau d'autres nerfs crâniens<br>4. Dysarthrie ou autre handicap marqué<br>5. Dans l'impossibilité d'avaler ou de parler<br>V. Inconnue                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| <b>Fonction sensitive</b><br>0. Normale<br>1. Perception des vibrations ou reconnaissance de figures dessinées sur la peau seulement diminuée<br>2. Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position et/ou diminution modérée de la perception des vibrations dans un ou deux membres, ou diminution isolée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans 3 ou 4 membres<br>3. Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position et/ou perte de la perception des vibrations dans 1 ou 2 membres, ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres<br>4. Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs, isolés ou associés, dans 1 ou 2 membres, ou diminution modérée de la sensibilité au toucher et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres<br>5. Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres, ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête<br>6. Perte de la sensibilité en dessous de la tête<br>V. Inconnue |  |
| <b>Transit intestinal et fonction urinaire</b><br>0. Normal<br>1. Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses<br>2. Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare, constipation ou épisodes diarrhéiques<br>3. Incontinence urinaire fréquente<br>4. Nécessité d'une cathétérisation pratiquement constante<br>5. Incontinence urinaire<br>6. Incontinence urinaire et fécale<br>V. Inconnue                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| <b>Fonction visuelle (ou optique)</b><br>0. Normale<br>1. Scoliotisme et/ou acuité visuelle supérieure à 0,7<br>2. CEI atteint avec scoliotisme, acuité visuelle comprise entre 0,4 et 0,7<br>3. CEI atteint avec large scoliotisme, ou diminution modérée du champ visuel, mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0,2 ou 0,3<br>4. CEI le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 0,1 à 0,2, ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre œil de 0,3 ou moins<br>5. CEI le plus atteint avec acuité visuelle maximale (avec correction) inférieure à 0,1, ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre œil de 0,3 ou moins<br>6. Niveau 5 plus acuité visuelle du meilleur œil de 0,3 ou moins<br>V. Inconnue<br>X. À utiliser dans les niveaux 0 à 6 lorsqu'il existe une pâleur temporaire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |
| <b>Fonction cérébrale (ou mentale)</b><br>0. Normale<br>1. Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score DSS)<br>2. Diminution légère de l'attention<br>3. Diminution modérée de l'attention<br>4. Diminution marquée de l'attention ( <i>chronic brain syndrome</i> modéré)<br>5. Démence ou <i>chronic brain syndrome</i> sévère ou <i>incompétent</i><br>V. Inconnue                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  |
| <b>Autres fonctions</b><br>0. Pas d'altération<br>1. Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier)<br>V. Inconnue                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |



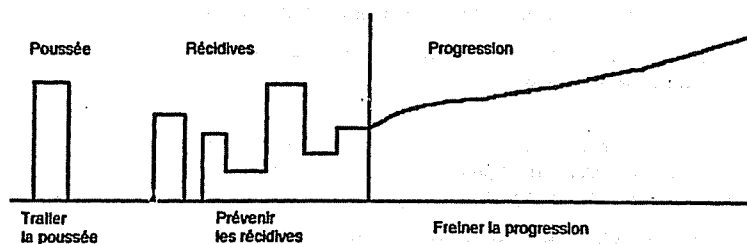
**Tableau 11: Echelle de cotation du handicap (EDSS).**

0. Examen neurologique normal (tous les paramètres fonctionnels (PF) à 0 ; le niveau du PF mental peut être coté à 1).
1. Pas de handicap, signes minimum dans un des PF (c'est-à-dire niveau 1 sauf PF mental).
- 1.5. Pas de handicap, signes minimum au niveau de plus d'un des PF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du PF mental).
2. Handicap minimum au niveau de deux PF (un niveau 2, les autres niveaux 0 et 1).
- 2.5. Handicap minimum au niveau de deux PF (deux niveaux 2, les autres niveaux 0 et 1).
3. Handicap modéré au niveau d'un PF (un PF à 3, les autres à 0 ou 1), ou handicap léger au niveau de 3 ou 4 PF (3/4 PF à 2, les autres à 0 ou 1), pas de problème de déambulation.
- 3.5. Pas de problème de déambulation mais handicap modéré au niveau d'un PF (un à 3) et 1 ou 2 PF à 2, ou 2 PF à 3, ou 5 PF à 2
4. Pas de problème de déambulation (sans aide), indépendant, debout 12 heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un PF à 4 (les autres à 0 ou 1), ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos.
- 4.5. Déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale, handicap relativement sévère habituellement caractérisé par un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents. Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos.
5. Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres, handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours (habituellement, les PF sont à 5 pour un, les autres à 0 ou 1), ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.
- 5.5. Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres, handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée.
6. Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire.
- 6.5. Aide permanente et bilatérale (cane, canne anglaise, béquilles) nécessaire pour marcher 20 mètres sans s'arrêter.
7. Ne peut marcher plus de 5 mètres avec aide, essentiellement confiné au fauteuil roulant, fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert, est au fauteuil roulant au moins 12 heures par jour.
- 7.5. Incapable de faire quelques pas, strictement confiné au fauteuil roulant, a parfois besoin d'une aide pour le transfert, peut faire avancer lui-même son fauteuil, ne peut y rester toute la journée, peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
8. Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené au fauteuil par une autre personne, peut rester hors du lit la majeure partie de la journée, conserve la plupart des fonctions élémentaires, conserve en général l'usage effectif des bras.
- 8.5. Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras, conserve quelques fonctions élémentaires.
9. Patient grabataire, peut communiquer et manger.
- 9.5. Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.
10. Décès lié à la SEP.

**Tableau 12: Index ambulateur.**

0. Asymptomatique. Activité normale
1. Marche normale, mais présence d'une fatigue entravant les activités sportives ou autres
2. Marche anormale, ou troubles transitoires de l'équilibre. Atteinte remarquée par l'entourage. Peut faire 8 mètres en 10 secondes ou moins
3. Marche sans aide. Peut faire 8 mètres en 20 secondes ou moins
4. Aide unilatérale (cane, béquille) pour la marche. Peut faire 8 mètres en 20 secondes ou moins.
5. Aide bilatérale (cannes, béquilles, déambulateur) pour la marche. Peut faire 8 mètres en 20 secondes ou moins. Ou aide unilatérale mais fait 8 mètres en plus de 20 secondes
6. Aide bilatérale pour la marche. Fait 8 mètres en plus de 20 secondes. Chaise roulante occasionnelle
7. Marche limitée à quelques pas avec un support bilatéral. Impossibilité de faire 25 pas. Chaise roulante nécessaire pour effectuer la plupart des activités
8. Confiné(e) à la chaise roulante, mais peut se déplacer seul(e)
9. Confiné(e) à la chaise roulante et ne peut se déplacer seul(e)

**Figure 52: Objectifs thérapeutiques dans la SEP.**



# LES CHAMPS MAGNETIQUES PULSES ET LA SEP

# **I- DEFINITION DES CHAMPS MAGNETIQUES.**

## **A- Historique (1) (2).**

### **1- Dans l'antiquité.**

- Dès 900 ans avant JC, il existait des bracelets et des colliers fabriqués à base de magnétite et destinés à prévenir et guérir les arthralgies.
- Thalès (VI ème siècle avant JC) avait remarqué que certaines pierres, dites "aimants naturels" étaient capables d'exercer des forces soit entre elles, soit sur des morceaux de fer. Très tôt, ces forces furent appelées "magnétiques", du nom de la première région où furent trouvées ces pierres.
- Plus tard, 200 ans avant JC, parût en Chine le premier recueil d'indications thérapeutiques des aimants: le "*Sheng Nong Materia Medica*". C'est d'ailleurs en Chine, il y a un peu plus de mille ans, que la première boussole fût mise au point: une aiguille aimantée, montée sur un pivot, s'oriente systématiquement dans une direction proche du Nord géographique.

### **2- Au Moyen-Age.**

Le magnétisme entre dans une phase d'obscurantisme car interprété comme "magique".

### **3- Au XVII ème siècle.**

C'est au début de ce siècle, qu'un médecin anglais, Gilbert, s'est livré dans son ouvrage "*De Magnete*", à une étude détaillée des aimants: il a montré en particulier qu'un aimant sphérique créait autour de lui un "champ magnétique" analogue à celui de la Terre, c'est-à-dire produisant sur une boussole les mêmes effets que le "champ magnétique terrestre".

#### 4- Les XVIII ème et XIX ème siècles sont ceux de l'essor scientifique.

- En 1785, Coulomb, mesurant les forces d'attraction de deux corps étrangers "d'électricité contraire", découvrit la quantité d'électricité ou *charge électrique*. Plus tard, il développa la loi d'attraction magnétique et introduisit la notion de *moment magnétique*.

- En 1820, Oersted rassembla les forces électriques et magnétiques en une théorie électromagnétique. Il remarqua que :

. une boussole, orientée dans le champ magnétique terrestre, prend une autre orientation

si on fait passer à son voisinage un fil parcouru par un courant électrique.

. la déviation de la boussole s'inverse si on inverse le sens du courant.

. ainsi, un courant électrique crée à son voisinage des forces magnétiques.

- La même année, Ampère et Laplace énoncèrent les lois de l'électrodynamique et Arago découvrit le principe de l'électroaimant (appareil constitué d'un noyau de fer et d'un bobinage dans lequel on fait passer un courant électrique pour créer un champ magnétique).

- En 1833, Gauss développa la notion de feuillet magnétique et mesura le champ magnétique terrestre avec ses deux composantes, horizontale et verticale.

- De même, des progrès en électrophysiologie furent réalisés, notamment dans l'étude de la fonction neuromusculaire et de la dépolarisation des membranes cellulaires.

Ainsi, Galvani en 1791, mit en évidence une relation entre l'électricité et l'innervation motrice des muscles. En 1868, Bernstein émit l'hypothèse de la propagation d'ondes de dépolarisation le long de la membrane nerveuse.

- A cette époque, de nombreux médecins mirent à l'honneur les champs magnétiques en thérapeutique:

. en 1843, Eydum publia un ouvrage sur "L'application au corps humain d'un champ magnétique à des fins thérapeutiques".

. en 1879, Benedict et Drozdov éditèrent un rapport sur l'application d'un champ magnétique pour atténuer certaines douleurs.

- A la fin du XIX ème siècle, Faraday et Maxwell ouvrirent une nouvelle destinée au magnétisme physique. Le champ magnétique et le champ électrique deviennent les deux aspects d'une même énergie: l'électromagnétisme. Cette période fut déterminante dans la connaissance des phénomènes électromagnétiques dont les bases furent posées par Ampère, Oersted, Gauss, Faraday et Maxwell:

. un courant électrique traversant un conducteur ou une bobine produit un champ magnétique dans l'espace environnant; si le courant varie en fonction du temps, le champ magnétique variera de la même façon,

. un conducteur parcouru par un courant et placé dans un champ magnétique est soumis à une force électromagnétique,

. un conducteur placé dans un champ magnétique variable est le siège d'une force électromagnétique d'induction.

- Les applications de l'électromagnétisme sont nombreuses: prospection minière, moteurs électriques, tubes cathodiques des récepteurs de télévision (utilisant la déviation d'un faisceau d'électrons par un champ magnétique), et bien sûr en thérapeutique.

### **5- Au XX ème siècle (3).**

- Il est admis que les tissus vivants sont conducteurs, que leur résistance varie avec la fréquence des courants et que le mécanisme de la conductivité dépend des déplacements ioniques.

- En 1912, Gayda met en évidence la modification de l'impédance du tissu osseux sous l'effet de contraintes mécaniques.

- En 1954, Fukada et Yasuda découvrent les propriétés piézoélectriques de l'os sec : la déformation mécanique (torsion latérale) d'une diaphyse s'accompagne de l'apparition d'un

potentiel d'action.

- En 1962, Basset et Becker reprennent et confirment ces observations. Par la suite, la création d'un champ électrique à l'aide d'électrodes (implantés dans une corticale osseuse) a permis de montrer que le calcium se déposait préférentiellement sur la trame protéique autour des électrodes. Les diverses expérimentations animales qui ont suivi, ont montré que ce résultat pouvait également être obtenu lorsque le champ électrique était induit par un champ magnétique créé à proximité (méthode non invasive).

- En 1974, la progression des travaux aboutit à l'utilisation par Basset, de deux solénoïdes plats disposés de part et d'autre d'un membre fracturé. Il montre alors expérimentalement l'effet des champs magnétiques sur la consolidation des fractures osseuses et met au point un protocole de traitement des retards de consolidation et des pseudarthroses.

- Ainsi, la création d'un champ magnétique à l'aide de solénoïdes plats ayant pour but d'induire dans les tissus vivants un champ électrique devient habituelle.

- A partir de 1971, un nombre impressionnant de travaux apparaît, de façon à étudier l'influence de chaque élément descriptif d'une onde magnétique: fréquence, forme de chaque pulsation, intensité du champ magnétique, durée des pulsations, intervalle entre deux pulsations, durée de chaque salve, fréquence des salves, durée d'une exposition, fréquence des expositions, durée d'un traitement...

## **B- Définitions.**

### **1- Rappel de physique (3).**

Un déplacement d'ensemble d'électrons dans un conducteur, ou dans le vide, constitue le "courant électrique".

L'espace environnant ce courant subit des modifications énergétiques constituant un champ électromagnétique. Le champ magnétique est donc la perturbation de l'espace que crée un aimant

ou une charge électrique en mouvement.

Si le courant est alternatif, le champ va se propager dans l'espace sous la forme d'ondes électromagnétiques de même fréquence et ayant une direction de vibration perpendiculaire au déplacement du courant.

Tous les corps solides, liquides ou gazeux sont dotés de propriétés magnétiques. Cependant, tous n'ont pas le même comportement vis-à-vis d'un aimant. Ainsi, un matériau en présence d'un aimant s'aimante par influence; ce matériau peut influencer à son tour un autre matériau de même nature; c'est l'exemple du fer doux (pur et malléable) et de la limaille de fer. Lorsque ce matériau est soustrait de l'aimant, on observe une aimantation résiduelle très faible. Tous les matériaux ne sont pas aussi influençables: l'acier peut être influencé par des aimants plus puissants: il semble ainsi présenter une résistance à l'aimantation que l'on appelle force coercitive.

Ces constatations ont conduit à un classement des corps selon leur réponse à une induction magnétique.

-> *Les corps diamagnétiques* : ils s'aimantent en sens inverse du champ magnétique.

Ils sont repoussés vers les régions où l'induction est la moins intense. Ce groupe est le plus important et comprend tous les métalloïdes (sauf l'oxygène), de nombreux métaux (or, argent, cuivre, plomb,...), de nombreux sels, et la plupart des substances organiques.

-> *Les corps paramagnétiques* : ils ont la propriété de s'aimanter très faiblement dans le même sens que le champ dans lequel ils sont placés. Ce groupe comprend l'oxygène, l'acide nitrique, l'ozone, de nombreux métaux tels que le platine, le chrome, l'aluminium.

-> *Les corps ferromagnétiques*: ils s'aimantent dans le sens du champ et prennent une forte aimantation même pour de faibles excitations magnétiques. Mais, cette aimantation induite n'est pas proportionnelle au champ; elle peut être conservée par le corps lorsque celui-ci est retiré du champ magnétique. Ce groupe comprend le fer, le cobalt, le nickel, la magnétite. Outre leur



grand rôle pratique (électro-aimants), ils peuvent modifier profondément un champ magnétique dans lequel ils sont introduits.

NB: Dans le système international, le champ magnétique se mesure en Tesla, mais l'usage courant exprime le champ magnétique en Gauss. 1 Tesla = 10000 Gauss.

Par exemple: le champ magnétique terrestre vaut 0,5 Gauss à Paris avec une composante horizontale de 0,3 G et une composante verticale de 0,4 G.

## **2- Définition de l'électromagnétothérapie (4).**

L'électromagnétothérapie utilise les effets des champs électriques et magnétiques dans le but de guérir.

Le Dr Constantinescu (5) a introduit cette méthode en France dans les années 70. Il a recherché par l'action des champs magnétiques pulsés (\*), le moyen d'intervenir directement au niveau des causes premières des maladies, causes souvent anciennes ayant préludé à la genèse d'une pathologie (et non plus d'agir directement au niveau des pathologies cliniquement visibles ou décelables). Il considérait que les champs magnétiques pulsés agissaient sur les systèmes périphériques, donnant lieu à des effets immédiats, et sur les systèmes centraux de régulation après une période de latence.

Les premiers appareils de magnétothérapie pulsée (\*) utilisaient le champ magnétique créé à l'intérieur d'une bobine, parcourue par un courant à impulsions entourant le tronc et le cou du sujet. Selon le régime continu ou discontinu de l'émission, on obtenait des effets de stimulation anabolique ou catabolique, vagale ou sympathique.

## **3- Principes d'action des champs magnétiques.**

L'action de champs magnétiques externes sur la substance vivante donne lieu à des effets biologiques étudiés par la magnétobiologie.

Lorsqu'on applique un champ magnétique sur un tissu conducteur, il y apparaît un courant

électrique induit. Ceci permet d'engendrer à l'intérieur de tissus, un courant électrique sans être invasif.

Les champs électromagnétiques produisent des effets biologiques thermiques et non thermiques.

**a) Les effets thermiques des champs magnétiques:**

Au départ, la thérapeutique par champs électromagnétiques (CEM) utilisait l'électrothérapie de haute fréquence et basait ses résultats sur l'effet thermique. En effet, chez l'homme, les radiations électromagnétiques émises de façon continue et avec un haut niveau énergétique, vont être captées par les éléments bons conducteurs de l'organisme et transformées en chaleur. Cet échauffement des tissus à travers la peau est appelée *diathermie*.

-> Ses conséquences sur l'organisme sont antalgiques, spasmolytiques, et anti-inflammatoires sur les processus très localisés.

-> Parallèlement à l'échauffement des tissus par diathermie, on observe au niveau des cellules une augmentation de leur métabolisme.

-> Par contre, l'échauffement aggrave les processus aigus et massifs (comme dans la polyarthrite rhumatoïde où cette méthode est contre-indiquée).

-> De plus, il expose au risque de brûlures par absorption excessive d'énergie au niveau des tissus, et au risque d'hémorragie interne.

**b) Les effets athermiques des champs magnétiques:**

Pour remédier aux inconvénients de la thermothérapie profonde, on utilise depuis environ 20 ans des appareils d'électromagnétothérapie de haute fréquence pulsée à effets biologiques non thermiques. Les radiations sont émises de façon interrompue, ce qui permet à l'organisme d'évacuer rapidement l'apport thermique.

Il semblerait que les effets biologiques athermiques des champs électromagnétiques soient surtout dûs à l'induction magnétique exercée sur les structures vivantes.

-> La magnétothérapie pulsée permet surtout des modifications positives sur le tonus musculaire et le réglage tonique postural d'où son intérêt en rééducation fonctionnelle.

-> Ses effets biologiques sont la stimulation des réactions de défense du système réticulo-endothélial et le rétablissement du potentiel électrique des tissus lésés. Ceci a permis des résultats positifs sur l'inflammation, les oedèmes, la cicatrisation et la consolidation des fractures.

De plus, une autre technique à effets athermiques s'est développée en utilisant des champs magnétiques statiques ou pulsés de basse fréquence.

## II- FAITS EXPERIMENTAUX.

C'est de l'étude des effets biologiques des champs magnétiques que découlent les différentes applications en thérapeutique.

### A- Effets biologiques des champs magnétiques *in vitro*.

Les effets biologiques des champs électromagnétiques dépendent de leur fréquence et de leur amplitude mais également de la durée d'exposition.

#### 1- Sur l'Adénosine Monophosphate Cyclique (AMPc) cellulaire.

☛ Siskin *et al* (6) ont donc étudié l'influence d'une exposition de 2-3 jours à des champs électromagnétiques pulsés (15 Hz) sur la croissance des prolongements neuronaux et sur le taux d'AMPc dans les cellules PC12. Les cellules PC12 ont été étudiées car elles ont un comportement analogue à celui des neurones. Or, on sait déjà que la croissance des prolongements des cellules PC12 peut être influencée par différents agents tels que le NGF, l'AMPc, la forskoline (stimulant de l'adényl-cyclase) et les phospholipases.

Les résultats ont montré que :

- .la forskoline multipliait par 410 le taux d'AMPc dans les cellules PC12,
- .il n'y avait pas d'influence du NGF sur le taux d'AMPc,
- .il n'y avait pas de modifications du taux d'AMPc après une exposition continue de 2-3 jours à des champs électromagnétiques pulsés.

#### 2- Sur le calcium.

Le calcium joue un rôle essentiel dans la perméabilité membranaire au sodium et au potassium. De nombreuses études se sont intéressées aux effets possibles des champs magnétiques pulsés sur les concentrations intra-cellulaires en calcium et sur les flux transmembranaires.

☛ Sisken *et al* (7) ont étudié les effets des champs électromagnétiques (CEM) externes de très basse fréquence sur les concentrations intra-cellulaires de calcium dans des cellules ayant un comportement proche de celui des ostéoblastes : les cellules "ROS 17/2,8 osteoblast-like".

Le suivi des concentrations intra-cellulaires de calcium s'est fait grâce à une photoprotéine sensible au calcium, l'aequorine, utilisée comme marqueur du calcium intra-cellulaire.

Ils ont d'abord observé des "pics" de concentration intra-cellulaire en calcium dans les cellules ROS 17/2,8; ils ont démontré que ces pics étaient dûs à la division cellulaire et totalement dépendants du calcium extra-cellulaire et non pas secondaires à une libération des stocks intra-cellulaires de calcium.

Lors de l'exposition de ces cellules à des CEM de 16 et 60 Hz, ils ont constaté une diminution des "pics" intra-cellulaires de calcium, baisse réversible après arrêt de l'exposition aux CEM.

☛ Blackman *et al* (8) ont mis en évidence une sortie d'ions calcium du tissu cérébral de poulet exposé à un CEM de basse fréquence (16 Hz) pour une intensité donnée de l'induction magnétique, alors que pour des fréquences de 30-32 Hz, on n'observait aucun effet sur les mouvements trans-membranaires des ions calcium.

☛ Liboff *et al* (9) ont tenté d'expliquer le passage transmembranaire des ions calcium sous l'effet de CEM grâce à la théorie de la résonance du cyclotron.

### **3- Sur le système immunitaire.**

☛ Jankovic *et al* (10) ont montré l'influence des CEM sur le système immunitaire.

-->L'expérience a utilisé des rats femelles âgées de 9 semaines, exposées à des CEM constants, d'intensité modérée égale à 600 G soit 60 mT et appliqués en différentes régions du cerveau, avant et après immunisation par divers antigènes.

-->Jankovic *et al* ont mesuré, *in vivo*, les effets immunitaires après exposition aux CEM, en surveillant:

.la formation d'agrégats cellulaires ("plaque-forming cell response") par réaction hémolytique et la formation d'anticorps, après immunisation par les globules rouges de mouton (réaction de type humoral),

.les réactions d'hypersensibilité cutanée locale après immunisation par l'albumine sérique de bovin (immunité cellulaire),

.le développement d'une encéphalite allergique expérimentale (EAE) après immunisation par un antigène encéphalitogène, l'extrait de moelle épinière de porc de Guinée.

-->Les résultats ont montré, *in vivo*, une potentialisation des réponses immunitaires humorale et cellulaire. Cette potentialisation est dépendante de 2 facteurs : la durée d'exposition (> 24 jours) et la région cérébrale exposée. Ainsi, la plus grande augmentation de la réponse humorale est obtenue lors d'une exposition à des CEM en région occipitale pendant 24 jours.

--> *Il existe 2 hypothèses différentes quant au mode d'action des CEM:*

*\*\*\* L'immunomodulation induite par les CEM peut dépendre de l'action directe des champs sur les cellules immunocompétentes circulant dans le système nerveux central.*

On sait déjà qu'il existe une sensibilité "magnétique" générale des lymphocytes. De plus, lorsque l'on déclenche une EAE, l'exposition aux CEM augmente le nombre de CD4+ et diminue du nombre de CD8+ dans le sang périphérique des rats, avec une élévation du rapport CD4+/CD8+ (qui est fonction de la durée d'exposition).

*\*\*\* Les CEM peuvent influencer le système immunitaire de façon indirecte en agissant sur les différentes structures cérébrales.*

En fonction de la région du crâne où ils sont appliqués, la densité des CEM ne sera pas la même sur les différentes structures cérébrales. Ainsi:

-> Les CEM de 600 G au niveau du cortex seront de 10 G au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse.

-> L'immunomodulation induite sera donc plus importante au niveau des structures les plus superficielles du cerveau (si l'effet est linéaire), parmi lesquelles se trouvent notamment l'épiphyse et le système limbique. L'application occipitale des champs est celle qui permet une action optimale au niveau de l'épiphyse.

L'épiphyse a fait l'objet de nombreuses études:

- Elle apparaît comme un organe très magnétosensible.
- Elle secrète une hormone qui influence les fonctions d'immunomodulation (11): la mélatonine.
- Il a été montré que l'activité électrique de certaines populations cellulaires de l'épiphyse variait avec les fluctuations du champ magnétique terrestre.

=> *Donc les CEM agiraient sur l'immunomodulation par action directe sur l'épiphyse.*

#### **4-Sur les cellules non nerveuses.**

☛ Shatrov (12) a montré, *in vitro*, qu'un CEM constant stimule l'activité phagocytaire des granulocytes neutrophiles dans le sang humain. Cette stimulation est étroitement liée à la durée d'exposition : l'effet d'activation maximale est obtenue pour un CEM constant de 30 mT, avec une exposition de 90 à 120 mn.

☛ Guzelsu *et al* (13) ont étudié l'effet d'une stimulation électromagnétique sur des fibroblastes de tendons de poulets en culture. Ils ont observés une augmentation de la division cellulaire pendant la phase de croissance avec une diminution de la synthèse de collagène. Mais, en dehors de cette phase de croissance, les CEM n'ont aucun effet sur la production de collagène ni sur le nombre de cellules.

☛ Hinsenkamp *et al* (2) ont constaté que, en exposant des embryons de poulets âgés de 4 jours à des CEM de 15 Hz pendant 100 ou 150 heures, les CEM accélèrent l'ossification au cours de l'ostéogénèse embryonnaire.

☛ Nishimura *et al* (14) ont exposé des ligaments lésés de lapins à des CEM pulsés de fréquence 10 Hz, de salves de 25 ms et d'intensité variant de 0 à 50 G, pendant 1 à 4 semaines à raison de 6 heures par jour. Ils ont constaté :

- .une augmentation du flux sanguin au niveau de la lésion,
- .une augmentation du nombre de fibroblastes,
- .une stimulation de la synthèse de collagène par les fibroblastes,
- .une accélération du processus de guérison.

☛ Neurath (15) a montré en 1968, que le développement embryonnaire précoce des grenouilles était fortement inhibé par des CEM de forte intensité.

#### **5- Sur les cellules nerveuses.**

Selon les expériences (16-17-18), en étudiant divers paramètres, l'exposition de racines ganglionnaires dorsales d'embryon de poulet à des CMP a permis de constater que:

.CEM et NGF (facteur de croissance des nerfs) avaient une action synergique sur des cultures de racines ganglionnaires dorsales de poulet (16). La combinaison de NGF et de salves asymétriques influençait significativement la croissance des prolongements neuronaux par rapport au NGF utilisé seul. De plus, ces CEM utilisés seuls ne modifiaient pas cette croissance (18).

. L'intensité du CMP semble avoir une influence: des CEM pulsés avec un pic d'intensité à 80 G entraînaient une croissance asymétrique des neurones, alors que de mêmes CEM pulsés avec un pic d'intensité à 40 G entraînaient une croissance symétrique (16).

. La direction de la croissance des prolongements neuronaux était asymétrique mais pas corrélée avec la direction du champ électrique (16) (18).

. La croissance neuronale sous l'effet de CEM pulsés était indépendante de la fréquence de pulsation de ces champs (17)(18).



☛ Sisken *et al* (19) ont montré l'influence des champs électriques et électromagnétiques sur la croissance et la différenciation des cellules nerveuses *in vitro*.

.Il existait une plus forte croissance des prolongements neuronaux sur des cultures de racines ganglionnaires dorsales après exposition à un CEM pulsé de 2 Hz, 0,05 mT.

.Une réponse identique était obtenue avec une pulsation unique de 72 Hz d'un CEM pulsé d'amplitude 0 à 3,5 mT.

.De plus, sur des cultures cellulaires identiques exposées à un courant électrique continu, une stimulation de la croissance neuronale a été observée, même si le courant électrique était de forte intensité.

=> Cette croissance neuronale peut donc être induite en l'absence de champ magnétique, ce qui prouve l'importance de la composante électrique du CEM.

Cependant, les facteurs responsables de la stimulation de la croissance neuronale restent incertains. *Une hypothèse a toutefois été faite : les CEM pulsés ou constants de faible intensité induiraient au niveau de la membrane neuronale une dépolarisation minimale, ce qui provoquerait un flux d'ions (sodium, potassium, calcium) à travers la membrane. Les mouvements déclencheraient à leur tour une cascade d'événements moléculaires aboutissant à la synthèse des macromolécules nécessaires à la croissance des neurones.*

## **B- Effets des champs magnétiques *in vivo*.**

### **1- Sur le système nerveux central.**

☛ Comme Kanje (20), Siskin *et al* (21) (22) ont étudié chez le rat, l'action des CEMP sur la régénération du nerf sciatique après son écrasement. Il a été démontré que:

. La régénération était fonction de l'intensité des CEM pulsés .

. L'exposition à un CEM de 2 Hz, 0,3 mT, 4 heures/jour pendant 3 à 6 jours, entraînait une augmentation de 22 % de la régénération du nerf par rapport à une population témoin.

. Quand les rats étaient exposés aux CEM pulsés avant la lésion du nerf (et seulement avant), le même pourcentage de régénération était obtenu, quel que soit le temps d'exposition.

. Si l'intensité du signal était diminuée de 0,3 mT à 0,06 mT (0,6 G), la stimulation de la réponse à une préexposition aux CEM disparaissait.

Ces résultats concluent que les CEM pulsés jouent un rôle dans la stimulation de la réponse à la régénération du nerf, obtenue avec tous les modèles biologiques.

*Hypothèse:* Les CEM pulsés agiraient sur le corps cellulaire du neurone, selon un mécanisme encore incertain. Entre autre, en examinant les nerfs régénérés, 2 semaines après les CEM pulsés, Siskin *et al* (19) ont observé une modification de l'agencement des nouvelles protéines synthétisées.

☛ Resig *et al* (23), Walker *et al* (24), dans des expérimentations similaires, ont exposés des rats, après écrasement du nerf sciatique, à des CEM pulsés de 2 Hz, 0,3 mT (= 3 G), 4 heures/jour pendant 43 jours. Ils ont constaté une amélioration de la récupération fonctionnelle du nerf sciatique avec accélération du processus de guérison.

☛ Krylov *et al* (25) ont coupé puis recousu des nerfs sciatiques de lapins au niveau de la partie moyenne du fémur. La région lésée a été ensuite exposée à des CEM pulsés, 8-10 mn/jour pendant 10 jours. Les CEM pulsés ont amélioré la guérison de la fonction motrice du nerf sciatique, et ont

accélération la croissance des fibres nerveuses qui ont poussé "plus droites" de la partie proximale vers la partie distale du fémur.

De plus, il a été constaté moins de troubles trophiques lors de l'exposition aux CEM.

☛ Krylov *et al* (26) ont étudié la récupération neuromusculaire après exposition à des CEM pulsés de 1,2 mT, en suturant des nerfs sciatiques sectionnés chez des lapins. L'activité myographique des muscles cruraux ré-innervés était récupérée 2 fois plus rapidement chez les lapins soumis aux CEM. Il en était de même pour les fonctions motrices du membre lésé.

Ils en ont conclu que les CEM pulsés produisaient des effets curatifs et préventifs sur la dystrophie nerveuse post-traumatique.

*Hypothèse:* Les mécanismes selon lesquels les CEM de basse fréquence accélèrent la repousse axonale et la régénération des nerfs périphériques après écrasement sont inconnus. Une hypothèse pourrait être une modification dans le transport axonal. C'est pourquoi, Siskin *et al* (27) ont étudié l'influence des CEM de basse fréquence sur le transport axonal rapide de nerfs normaux et de nerfs lésés. Les résultats ont montré que :

- . un écrasement du nerf sciatique ne modifiait pas la vitesse du transport axonal rapide,

- . les CEM pulsés de basse fréquence ne modifiaient pas les vitesses de transport axonal rapide dans les nerfs sciatiques écrasés ou normaux.

## **2- Autres effets des CEM *in vivo*.**

### **a) Sur les planaires:**

☛ Jenrow *et al* (28) ont montré que sur des planaires brunes (*Dugesia Tigrina*) sectionnées, le temps de régénération était plus rapide lorsqu'elles étaient exposées à un CEM de 60 Hz, que ce soit un CEM pulsé ou constant.

☛ De plus, Jenrow *et al* (29) ont étudié l'orientation de la régénération des planaires. Les planaires étaient divisées en deux groupes : le premier groupe était seulement soumis à un CEM

pulsé, tandis que le second était exposé uniquement au champ magnétique terrestre (groupe servant de contrôle). Les 2 groupes étaient placés dans les mêmes conditions de température et de bruit. Les résultats ont montré que la régénération chez les planaires suivait, pour le premier groupe, une orientation fixe en respectant les vecteurs champs magnétiques. Il a également été démontré dans cette étude, que ce processus de régénération "orientation-dépendante" résultait d'un mécanisme de résonance cyclotronique au calcium.

#### **b) Sur les cellules thymiques des souris:**

☛ Bellossi (30) a étudié l'effet des CEM pulsés sur les cellules thymiques de souris saines.

Chez une souris normale, le thymus involue à partir de la 6ème semaine, et donc son poids diminue.

\* Une précédente expérimentation avait montré que l'exposition de souris adultes âgées de 15 semaines à un CEM pulsé (d'intensité 0,6 ou 6 mT, de fréquence 12 ou 460 Hz) augmentait le poids du thymus.

\* Dans cette étude (30), le but était de montrer si l'exposition à des CEM pulsés modifiait la qualité des cellules thymiques.

On sait qu'à l'électrophorèse cellulaire il existe une augmentation de la mobilité des cellules thymiques durant leur prolifération et leur maturation; c'est pourquoi, cet examen a été choisi pour "renseigner" sur la qualité des lymphocytes.

Des souris femelles âgées de 15 semaines ont été exposées pendant 30 mn à un CEM pulsé d'intensité 6 mT, de fréquence 12 ou 460 Hz. Certaines souris étaient exposées corps entier, d'autres seulement la tête, et d'autres encore seulement le corps en protégeant la tête. Les souris étaient éveillées ou endormies.

L'électrophorèse des cellules thymiques a été étudiée entre 0 et 96 heures après la fin des expositions.

Ainsi, il a été observé une augmentation de la mobilité électrophorétique des cellules thymiques après exposition à des CEM, sauf lorsque la tête était protégée.

Cela suggère que le SNC joue un rôle essentiel dans l'action des CEM pulsés sur les cellules thymiques. Felten et al soupçonnent les thymocytes en cours de maturation d'être les cibles des fibres nor-adrénergiques existant dans le cortex thymique. Les effets des CEM pulsés seraient alors transmis au thymus par l'intermédiaire de ces fibres, aussi bien pour une fréquence de 12 Hz ou de 460 Hz.

Quoiqu'il en soit, l'exposition du SNC semble indispensable pour que les CEM pulsés aient un effets sur les cellules thymiques. Ces conclusions s'accordent bien avec celles des expérimentations *in vitro* de Jankovic (10).

#### **c) Sur l'ostéogénèse et les cartilages.**

☛ D'après deux études chez l'animal (31)(32), il a été démontré que l'exposition locale à des CMP stimule l'ostéogénèse avec:

- . Consolidation des fractures récentes et des pseudarthroses (31) (32)
- . Les fémurs de lapins après exposition aux CMP étaient plus robustes que les fémurs des animaux témoins.

☛ Lin *et al* (14) ont étudié l'effet des CEM sur des lésions chirurgicales de ligaments rotuliens de lapins. Les résultats ont montré que les CEM pulsés (fréquence de 10 Hz, largeur des pulsations de 25  $\mu$ s) augmentaient le flux sanguin et la croissance des fibroblastes au niveau des lésions tendineuses pour une intensité de 50 G. De même, ils stimulaient la production de collagène par les fibroblastes et accélèrent ainsi le processus de guérison ligamentaire.

#### **d) Expériences de Bellossi *et al*: rôle de la durée d'exposition.**

Bellossi *et al* (33) ont confirmé que, si les effets biologiques des CEM étaient dépendants de leur fréquence et de leur amplitude, la durée d'exposition jouait également un rôle important.

En étudiant des souris gavées à l'huile ou à l'eau, la courbe de croissance était plus rapide chez les souris gavées à l'huile.

Puis, certaines souris gavées à l'huile ont été exposées 30 mn/jour à un CEM dont la fréquence de répétition était de 12 Hz ou 460 Hz.

-> Si l'exposition durait 2 jours/semaine: Il fut constaté que l'effet bénéfique de l'huile sur la courbe de croissance des souris était supprimé pour la fréquence de répétition 12 Hz (effet biologique du CMP) mais pas pour la fréquence 460 Hz (pas d'effet biologique)..

-> Si l'exposition durait 5 jours/semaine: Il a été remarqué que la fréquence 460 Hz avait un effet analogue à celui de la fréquence 12 Hz, avec dans les 2 cas, une courbe de croissance qui suivait celle des souris gavées à l'eau.

Entre ces 2 expériences, seule la durée totale d'exposition a changé. Tout se passe comme si le CEM de fréquence de répétition 460 Hz nécessitait, pour avoir un effet biologique, une stimulation répétée à des temps suffisamment rapprochés jusqu'à atteindre un seuil critique.

#### **e) Les CEM ont également une action sur l'inflammation (34).**

-->Action sur l'oedème : elle est d'autant plus marquée et rapide que le temps d'exposition est long, que le traitement est précoce et l'intensité du champ forte.

-->Action sur l'exsudation, en agissant sur 3 paramètres :

- . Les CEM pulsés diminuent la perméabilité vasculaire (1er phénomène aigu précoce de l'inflammation),

- . Les CEM pulsés accélèrent le transport des protéines du foyer inflammatoire,

- . Les CEM pulsés augmentent le courant sanguin local.

f) Différentes études chez l'animal ont été faites afin de rechercher les risques éventuels d'une exposition à des CEM. Toutes les expériences n'ont notamment jamais montré d'effets cancérigènes (35) (36) (37) (38).

## C- Hypothèses de mode d'action des champs magnétiques.

### 1- Action au niveau de la membrane cellulaire.

☛ Bellossi *et al* (33) ont tenté d'expliquer les différents effets biologiques des CEM en se basant sur l'observation des phénomènes au niveau de la membrane cellulaire.

*Le potentiel membranaire* est lié à la distribution ionique différente entre le milieu intra- et extra-cellulaire. Les ions traversent passivement la membrane selon les gradients de concentrations ioniques. Cependant, la constance des concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane est maintenue par le fonctionnement de la pompe à  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , elle-même sous la dépendance d'une enzyme membranaire, la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase. Cette enzyme provoque au niveau de la cellule un flux actif sortant d'ions  $\text{Na}^+$  et un flux entrant d'ions  $\text{K}^+$ .

La constante des concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane représente le potentiel de repos de la cellule. Une diminution du potentiel de repos entraîne une dépolarisation de la membrane cellulaire, qui génère à son tour un potentiel d'action. Ce potentiel d'action est déclenché à partir d'un seuil critique de dépolarisation de la membrane. Dans le cas du neurone moteur, il entraîne la propagation de l'influx nerveux le long de l'axone, aboutissant à une stimulation nerveuse et à une contraction musculaire.

De plus, selon ces auteurs, les CEM agissent uniquement sur les systèmes déficients et tendent à les amener à leur fonctionnement optimal, l'énergie apportée à la cellule étant utilisée à des fins physiologiques normales. Par conséquent, le champ électrique résultant de l'exposition à une fréquence de 460 Hz (\*) rétablirait le fonctionnement normal de la pompe à  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ .

(\*) Bellossi *et al* (33) ont montré que à la fréquence de répétition 460 Hz, c'est le champ électrique qui doit être pris en compte, alors que c'est l'effet magnétique qui est prépondérant à la fréquence 12 Hz.

☛ Tsong a montré que la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase d'érythrocytes humains était activée par un champ électrique oscillant, l'énergie nécessaire dérivant du champ électrique alternatif appliqué. Ces effets étaient obtenus à une température de  $4^\circ\text{C}$ , c'est-à-dire lorsque l'activité basale est négligeable. A  $37^\circ\text{C}$ , lorsque l'activité basale est maximale, aucune stimulation n'a pu être détectée.

☛ De même, Blank et Soo rapportent une diminution de l'activité de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase en champ électrique oscillant (de 0 à 100 Hz) mais une augmentation de l'activité de cette enzyme en présence d'un inhibiteur tel que l'ouabaïne.

Ces deux expérimentations confirment la théorie sus-citée de Bellossi *et al.*

☛ De plus, Tsong a montré que la fréquence optimale favorisant l'influx d'ions  $\text{K}^+$  était différente de la fréquence favorisant l'efflux d'ions  $\text{Na}^+$ .

☛ Cette notion de fréquence propre à chaque système biologique a été confirmée par une expérimentation de Bellossi *et al* (33).

Dans cette étude, il apparaît une diminution de la teneur en cholestérol et en triglycérides des rats exposés pour des fréquences différentes. La cholestérolémie est sensible à la fréquence de répétition 460 Hz, la triglycéridémie à la fréquence de répétition 100 Hz. Or, il existe pour le cholestérol et les triglycérides des récepteurs différents à la surface des hépatocytes. Il semble donc logique de considérer que ces récepteurs sont activés par des signaux électriques différents. Cependant, selon cette étude, la fréquence de répétition de 12 Hz semble être efficace sur les 2 taux de cholestérol et triglycérides. Or, à cette fréquence, c'est l'effet magnétique qui agit. Ceci permet alors d'évoquer une action sur les ions suivant le phénomène de résonance cyclotronique.

**En conclusion :** Des signaux électriques engendrés à l'intérieur de l'organisme par les CEM peuvent agir sur des systèmes enzymatiques tels que la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase, et rétablir ainsi un potentiel de membrane préalablement perturbé. De plus, un processus de réparation cellulaire sous



l'action des CEM est concevable, si les récepteurs membranaires peuvent être stimulés par des champs électriques de fréquences déterminées.

## **2- Une autre hypothèse doit être envisagée : l'action au niveau des gènes.**

☛ Blank (39) a, en effet, montré une action directe des CEM sur les électrons en mouvement à l'intérieur de l'ADN, dans les paires de bases de la double hélice. Les champs électriques comme les champs magnétiques stimulent la transcription et les 2 champs pourraient avoir une interaction directe sur l'ADN.

☛ Selon Guillé, certains métaux (tels que le cuivre, le fer, l'or, l'argent, le zinc, ou le mercure) peuvent se lier soit aux bases seules, soit aux bases et aux phosphates, de certaines fractions spécifiques de l'ADN. Ces fixations entraînent des modifications de la conformation d'une région de la molécule d'ADN. Elles vont aussi intervenir dans des processus de régulation corrélés à des événements physiologiques ou pathologiques. Or, il a été démontré (33) que ces ions sont capables de réagir aux CEM de fréquence de répétition 12 Hz, en obtenant un effet de résonance cyclotronique ionique. La mise en mouvement de ces ions "rapportés" permettrait le rétablissement à un état stable, physiologiquement sain.

## **D- Conclusion.**

Que ce soit par un apport énergétique capable de rétablir un fonctionnement cellulaire "physiologiquement sain" par action au niveau membranaire (pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ) ou au niveau génétique, ou qu'il en soit autrement, de nombreux faits expérimentaux démontrent une action incontestable des CMP à l'échelon cellulaire. Ceci a contribué au développement d'applications thérapeutiques dans des domaines variés. C'est ce que nous allons voir dans le chapitre suivant.

### **III- APPLICATIONS DES CHAMPS**

#### **ELECTROMAGNETIQUES EN THERAPEUTIQUE.**

On sait que le champ magnétique terrestre est un facteur permanent de l'environnement des êtres vivants. Il y a environ 100 ans que l'on a commencé à soupçonner l'effet des champs magnétiques sur les organismes biologiques. Actuellement, c'est essentiellement dans les pays d'Europe de l'Est que l'utilisation des CMP en thérapie a trouvé un essor important.

##### **A- Les maladies non neurologiques.**

###### **1- Rhumatologie.**

Les CMP ont montré leur efficacité dans le traitement de différentes pathologies, notamment dans les rhumatismes inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrite chronique juvénile, la spondylarthrite ankylosante (40).

☛ Jerabek (41) a montré dans différentes études que:

.chez des patients souffrant d'arthrose, de tendinites, ou de périarthrite scapulo-humérale, 80 % des sujets traités par CEMP notaient un effet antalgique.

.chez des patients souffrant de douleurs vertébrales, le traitement par CEMP a permis une diminution significative des douleurs, une amélioration des amplitudes fonctionnelles vertébrales et une diminution des spasmes paravertébraux.

De plus, chez des patients souffrant de dorsalgies, lombalgies, gonarthrose, ou épicondylite, Jerabek a comparé le traitement par CEMP et par d'autres types d'électrothérapie. Les résultats ont montré des différences significatives entre les différents types de traitement, notamment les effets antalgiques d'un traitement par CEMP étaient plus durables, et la consommation médicamenteuse moindre.

D'une façon générale, le traitement par CEMP entraîne une amélioration significative des tests de mobilité fonctionnelle, avec une amélioration de l'autonomie, une diminution de la consommation de médicaments et une diminution subjective des sensations douloureuses.

## 2- Traumatologie.

☛ Basset *et al* (42) ont étudié les effets des CEMP sur les traumatismes et autres lésions osseuses. Il en ressort que les CEMP apparaissent comme une méthode chirurgicale non invasive intéressante, par rapport aux méthodes plus anciennes nécessitant l'implantation d'électrodes au niveau de la corticale osseuse (2).

Les CEMP ont montré leur efficacité dans le traitement des fractures récentes mais également dans les échecs d'arthrodèses et les pseudarthroses.

☛ Dans une étude, Basset *et al* (43) ont étudié 127 patients ayant une fracture déplacée de la diaphyse tibiale, exclusivement traités par CEMP. La méthode utilisait 2 bobines disposées de part et d'autre du foyer de fracture, avec un CEMP de faible intensité (2 G). Le pourcentage de succès (consolidation osseuse) était de 87 %. Ce pourcentage n'était pas modifié par l'âge, le sexe, la gravité de la fracture, le nombre d'échecs opératoires, ou par la présence d'une infection ou de matériel au sein du foyer de fracture.

☛ Si les CEMP sont efficaces dans la guérison des fractures des os longs, Pekaric-Nadj *et al* (44) ont montré que les CEMP avaient un effet bénéfique dans les lésions de la colonne vertébrale. Ainsi, les CEMP utilisés chez des patients présentant des lésions sévères de la colonne vertébrale, permettent:

- . une accélération de la consolidation du rachis, diminuant alors la période d'immobilisation,
- . une amélioration de la réparation des tissus mous, en augmentant la circulation sanguine locale,
- . une diminution des spasmes.
- . une meilleure maîtrise des complications comme l'algodystrophie ou les ulcères de décubitus.

### **3- Pneumologie.**

☛ Différentes études (34) ont montré les effets bénéfiques des CEMP de basse fréquence sur les maladies respiratoires, notamment les bronchopneumopathies chroniques obstructives et l'asthme. Dans ces 2 pathologies, les CEMP associés à la kinésithérapie ont permis une régression des symptômes très supérieure à celle obtenue par la kinésithérapie seule et ceci, quelles que soient l'ancienneté et la gravité des troubles. L'amélioration fonctionnelle était d'ailleurs objectivée par l'amélioration des explorations fonctionnelles respiratoires.

De même, chez des patients sous ventilation assistée prolongée, les CEMP ont amélioré les fonctions respiratoires, ce qui prévient les complications infectieuses de ces patients à risque.

*Hypothèse:* Les CEMP de basse fréquence agiraient notamment par leur action anti-inflammatoire.

☛ Sandyk *et al* (45) ont montré l'efficacité de faibles CEMP dans les dyskinésies respiratoires. Ce syndrome est une complication sévère fréquente des traitements neuroleptiques au long cours. L'application de CEMP externes chez un patient schizophrène traité par psychotiques, a rapidement entraîné une diminution de la sévérité des dyskinésies respiratoires, et motrices.

### **4- Pédiatrie.**

Les CEMP ont notamment été utilisés avec succès par Jerabek (41) dans le traitement des sinusites de l'enfant, et de l'énurésie.

### **5- Pathologies vasculaires.**

☛ Jerabek (41) a montré l'efficacité des CEMP dans le traitement des troubles ischémiques des membres inférieurs, chez des sujets diabétiques.

De plus, l'application de CEMP (fréquence 25 Hz, pendant 20 mn/jour) associée à des exercices de gymnastique optimisait encore les résultats.

Une basse fréquence (2 Hz) entraîne une réaction locale positive immédiate (vasodilatation), alors qu'une haute fréquence entraîne une réaction locale négative (vasoconstriction).

## 6- Ophtalmologie.

☛ Zobina *et al* (46) ont étudié les effets de la magnétothérapie sur l'atrophie du nerf optique. C'est une maladie oculaire grave dont le pronostic visuel est médiocre. Ces auteurs ont montré que les CEMP amélioraient les fonctions visuelles et stabilisaient le processus pathologique. De plus, ils diminuaient le temps de conduction de la stimulation le long des fibres optiques, et stimulaient les cellules ganglionnaires de la rétine.

☛ Jerabek (41) a étudié les effets des CEMP sur la dégénérescence maculaire sénile. La meilleure amélioration de la vision était obtenue en associant les CEMP à des injections de papavérine. En utilisant les CEMP seuls, les meilleurs résultats étaient observés pour une fréquence de 3,125 Hz. Par contre, il n'apparaissait aucune modification sur l'angiographie de la rétine.

## 7- Conclusion.

L'efficacité des CEMP s'explique par plusieurs éléments:

-> Une action antalgique, anti-oedémateuse et anti-inflammatoire.

-> Ils normalisent la macro- et la micro-circulation et améliorent la régénération de l'os et des tissus mous.

Selon Detlavs (47), les résultats de ces traitements dépendent non seulement des paramètres des champs (fréquence, intensité), de la durée d'exposition, mais également de la sensibilité individuelle de l'organisme. Ainsi, certains patients ont besoin des champs de plus forte intensité pour obtenir des résultats favorables. D'autre part, on sait que pour une même thérapie par CEM, il peut exister une réponse individuelle variable dans son intensité et sa durée (72).

Rarement, quelques effets secondaires bénins ont été observés chez des patients au cours d'un traitement prolongé (troubles mineurs de la coagulation, hypotension transitoire, hypotonie). Mais aucune complication sévère n'a été rapportée.

## **B- Les maladies neurologiques.**

### **1- Maladie de Parkinson.**

Sandyk *et al* ont montré les premiers l'efficacité des CEMP sur les symptômes de la maladie de Parkinson. D'autres études ont retrouvé des résultats en ce sens. Afin d'être plus fiables, le petit nombre de patients de ces études nous incite à préciser les modalités de chacune d'entre elles.

Rappel: Le corps strié est un élément important du système extra-pyramidal. Il est relié à d'autres formations grises de la région hypothalamique, notamment au locus niger et au corps de Luys. En cas de lésion du corps strié, on observe une exagération du tonus musculaire, des tremblements et des mouvements involontaires (comme par exemple dans la maladie de Parkinson ou la maladie de Wilson). Le corps strié est situé à la base de chaque hémisphère et est constitué par des noyaux gris (noyau caudé, lenticulaire, claustrum) séparés par les fibres de la capsule interne.

#### **a) Dans les dyskinésies:**

☞ Dans une étude (48), Sandyk *et al* se sont intéressés aux dyskinésies induites par la lévodopa, et leur réponse à une exposition aux CEMP, en se basant sur différentes constatations physiopathologiques:

\*Les dyskinésies induites par la lévodopa sont très fréquentes chez les parkinsoniens: elles sont retrouvées dans 40 à 90 % des cas. Elles sont dépendantes de plusieurs facteurs :

- .d'abord, elles sont la conséquence même du processus de la maladie;
- .elles sont liées aux facteurs pharmacologiques de la molécule de lévodopa;
- .elles sont fonction de la durée d'un traitement par fortes doses de lévodopa;

\*Les mécanismes régissant l'apparition des dyskinésies induites sont inconnus. Cependant, une théorie est privilégiée: il existerait une super-sensibilité des récepteurs à la dopamine du corps strié, ce qui serait directement responsable du développement des mouvements anormaux.

\*Or, il existe dans l'organisme, une hormone sécrétée par l'épiphyse : la mélatonine. Cette hormone est connue pour réguler l'activité dopaminergique du corps strié et bloquer les

dyskinésies induites.

\*De plus, l'épiphyse est reconnue comme une glande très magnétosensible et l'application de CEM externes modifie la sécrétion de mélatonine (49).

A partir de ces données physiopathologiques, Sandyk *et al* ont étudié l'effet des CEM externes chez un patient présentant des dyskinésies induites par la lévodopa sévères avec épisodes "on-off". Le protocole était le suivant : application de CEM externes grâce à un système formé d'émetteurs de 1 cm de diamètre placés sur le cuir chevelu du patient, à une fréquence de 2 Hz, une intensité faible de 7,5 pT. La durée totale était de 6 mn, soit 2 mn au niveau de chaque aire crânienne : occipitale et frontale, temporale droite et gauche, vertex.

Une telle exposition a entraîné une amélioration rapide et spectaculaire de l'invalidité avec résolution complète des dyskinésies. Mais les effets bénéfiques ne persistaient que pendant 72 heures après quoi, le patient retrouvait progressivement son état antérieur. C'est pourquoi, un traitement journalier à domicile a été proposé (en utilisant un système portable formé d'un générateur produisant un CEMP de faible intensité). Le traitement à domicile suivait le même protocole.

Cette utilisation conjointe des CEM et de la lévodopa a permis une atténuation des symptômes parkinsoniens avec disparition complète des dyskinésies, sans rechute après un mois de traitement.

#### **b) Dans les troubles de l'élocution.**

☛ Dans cette étude (50), il s'agissait d'un patient de 52 ans ayant une maladie de Parkinson évoluant depuis l'adolescence, et présentant depuis 4 ans de sévères troubles moteurs avec hypertonies importantes, fluctuations et épisodes "on-off", et troubles de la parole. Le traitement médicamenteux comprenait lévodopa, amantadine, selegiline et pergoline mesylate. Une petite amélioration des troubles de l'élocution avait été apportée par un traitement par sertraline (sérotoninergique).

L'application régulière de CEMP de faible intensité, en association avec la sertraline a entraîné une amélioration spectaculaire et conséquente de l'élocution. Cependant, des rechutes des troubles de l'élocution ont été observées à plusieurs reprises, lorsque le patient interrompait momentanément le traitement par CEMP. Les CEMP de faible intensité offrent donc une nouvelle approche non pharmacologique dans la prise en charge des troubles de l'élocution chez les parkinsoniens.

*Hypothèse:* Selon les auteurs, les CEMP amélioraient les troubles de l'élocution des patients en facilitant la transmission sérotoninergique, qui pouvait donc se faire en partie grâce à l'action synergique avec la sertraline.

#### **c) Dans les troubles de la représentation dans l'espace.**

Les troubles de la représentation dans l'espace sont fréquents dans la maladie de Parkinson (90 % des cas). Au départ, ils ne sont pas remarqués par le patient mais contribuent au handicap fonctionnel. En effet, ils sont responsables des chutes fréquentes, des difficultés d'utilisation des véhicules, des troubles de la démarche et de l'habillage. Ces troubles sont insensibles aux traitements dopaminergiques ou anticholinergiques.



☛ Pour tester ces déficits, Sandyk a utilisé différentes méthodes grâce à des dessins (51) :

.chez les parkinsoniens ayant des lésions de l'hémisphère droit, il existe une négligence visio-spatiale révélée par l'oubli des détails dans le dessin, du côté opposé à la lésion;

.en cas de lésion hémisphérique gauche, il existe une tendance des patients à placer leurs dessins sur la moitié de la page ipsilatérale à la lésion, ce qui témoigne d'une héli-inattention visio-spatiale.

Les CEMP améliorent les fonctions de représentation visuelle dans l'espace et en perspective, et diminuent les négligences.

☛ Une observation de Sandyk (52) a étudié un patient de 73 ans présentant une maladie de Parkinson évoluant depuis 15 ans. Les principaux symptômes étaient : un tremblement de repos et d'action de la main droite, des bradykinésies et une rigidité généralisées, des troubles de la marche avec hésitation de départ et blocage, début de démence. Pour tester les fonctions cognitives, le test du dessin de la bicyclette a été utilisé. Chez ce patient, ce test a révélé des troubles cognitifs en rapport avec un dysfonctionnement des lobes cérébraux temporaux et frontaux. De plus, il était incapable de signer son nom.

Après un traitement de 20 mn, par CEMP (7,5 pT, 5 Hz), le test a montré une amélioration des performances visio-spatiales et la signature était devenue lisible. Une semaine plus tard, après 2 autres traitements selon les mêmes modalités, le dessin était plus large, détaillé, la bicyclette était bien organisée dans l'espace, et la signature normale.

Cette observation a montré les effets bénéfiques des CEMP sur les processus cognitifs (dépendants des lobes frontaux et pariétaux) dans la maladie de Parkinson.

☛ Une autre étude (53) concernant 5 patients a abouti aux mêmes conclusions.

☛ Un autre test utilisé par Sandyk est le dessin du bonhomme (54). Il permet de mesurer les performances de la représentation dans l'espace (en perspective, et les performances

constructives), pour évaluer le degré de détérioration intellectuelle.

Ce test a été utilisé chez 4 patients parkinsoniens (non déments, ayant un traitement médicamenteux lourd) avant puis après une série de CEMP. Avant le traitement par CEMP, les dessins des 4 patients montraient des distorsions, une absence de perspective, une pauvreté de l'expression du visage, un manque de détails, suggérant une perception altérée de l'image corporelle (en relation avec un dysfonctionnement postérieur de l'hémisphère droit). Après 2 séances de CEMP (20mn/séance, 5 à 8 Hz), il y a eu une frappante amélioration des dessins en particulier dans la description du visage (perception située dans le lobe pariétal droit).

☛ Le dessin de la pendule (55) (56) : avant traitement par CEMP, les chiffres de la pendule étaient placés loin du cadre de la pendule, vers le centre, et mal organisés. Après une série de séances de CEMP, les perturbations visio-spatiales étaient corrigées.

#### **d) Dans les troubles de l'écriture (52) (57).**

La micrographie est un signe clinique caractéristique de la maladie de Parkinson. Elle est liée à un déficit dopaminergique au niveau du corps strié. L'utilisation de CEMP de faible intensité a permis chez des patients parkinsoniens d'obtenir une amélioration de l'écriture et du dessin avec augmentation visible de la taille des caractères.

#### **e) Dans les troubles de la mémoire (58) (59).**

Sandyk a employé pour cette étude, un test utilisant une figure géométrique complexe (à recopier de visu puis de mémoire), afin de tester la mémoire visuelle à court terme. Après application de CEMP, il existait une amélioration des performances de copie du dessin et donc une amélioration de la mémoire à court terme.

=> Ainsi, les CEMP ont montré leur efficacité sur les différents symptômes de la maladie de Parkinson et notamment sur les troubles cognitifs bien que le nombre de patients étudiés soit restreint et que le traitement nécessite des séances d'entretien.

## **2- Maladie d'Alzheimer.**

L'utilisation par Sandyk (60) de CEMP de faible intensité et de basse fréquence a permis de constater (à l'aide de divers tests) une amélioration considérable de la mémoire visuelle et des capacités de représentation dans l'espace. De plus, d'autres fonctions cognitives telles que la mémoire récente, le calcul, l'orientation dans l'espace, le jugement et le raisonnement ont été améliorées par ces mêmes traitements.

Le fait que les CEMP de basse fréquence et de faible intensité soient capables d'améliorer les symptômes de la maladie d'Alzheimer suggère que ces déficits mentaux spécifiques peuvent être réversibles; ils mettent alors en cause une anomalie fonctionnelle ou structurale de la communication neuronale dans le SNC.

### *Hypothèse:*

Il est évident que le champ magnétique terrestre agit sur l'organisation circadienne. En effet, une protection vis-à-vis du champ magnétique ambiant conduit à une désorganisation des rythmes circadiens chez l'homme.

De plus, la désorganisation des rythmes circadiens, point caractérisant la vieillesse, peut être mise en cause dans la détérioration progressive des fonctions mnésiques de la sénescence, et possiblement de la maladie d'Alzheimer. Expérimentalement, chez l'animal, une perturbation des rythmes circadiens entraîne une amnésie antérograde en interférant avec l'organisation circadienne des processus de mémoire.

Or, on soupçonne que la sécrétion de la mélatonine varie avec le champs magnétique terrestre et interfère sur les rythmes circadiens.

Selon Sandyk *et al* (61), en mimant les effets du champ magnétique terrestre sur la sécrétion de mélatonine, l'application de CEMP pourrait améliorer les fonctions mnésiques en resynchronisant les rythmes circadiens et améliorer la fonction mnésique.

### 3- Epilepsie.

Dans le diagnostic de l'épilepsie, quelle que soit la forme clinique, on utilise communément l'électroencéphalographie (EEG), afin de localiser les foyers d'activités.

La magnétoencéphalographie offre un nouvel instrument non invasif dans les études du cerveau humain. Ainsi, on a démontré que le système nerveux produisait un champ magnétique et qu'il répondait à une stimulation électromagnétique pulsée.

☛ Anninos *et al* (62) ont utilisé la magnétoencéphalographie (MEG) qui permet de retrouver des activités significatives du cerveau, non décelées par l'EEG. Ainsi, ils ont pu localiser des foyers épileptiques jusqu'alors inconnus. A l'aide d'un système particulier, la localisation de ces foyers a fourni des informations sur l'intensité et la fréquence des champs magnétiques émis en chaque foyer, ce qui a ainsi permis de faire une cartographie de chaque patient. A partir de ces informations, un système électronique a été mis au point afin d'émettre en retour au niveau des foyers spécifiques, des champs magnétiques de même intensité et de même fréquence que ceux qui en émanent.

Ainsi, chez plus de 100 patients ayant des formes variées d'épilepsie, un succès a été constaté avec atténuation de l'activité des foyers et diminution des crises.

☛ Anninos *et al* (63) ont également étudié plus précisément des patients épileptiques présentant des crises partielles. L'application d'un CEMP externe artificiel de faible intensité a entraîné une diminution conséquente de la fréquence des crises sur une période de 10 à 14 mois. Chez tous ces patients les traitements anti-convulsivants conventionnels n'avaient apporté qu'une amélioration partielle. La baisse de la fréquence des crises était associée à une normalisation de l'activité à la MEG.

Ainsi, les traitements par CEMP artificiels apparaissent comme une méthode supplémentaire dans la prise en charge des crises partielles.

☛ De même, un patient présentant une épilepsie sévère avec troubles du comportement a été traité par des CEMP externes de faible intensité. Ce traitement a entraîné une diminution de la fréquence associée à une amélioration des troubles du comportement (64).

☛ De plus, Sandyk *et al* (65) ont remarqué que si les CEMP diminuaient la fréquence des crises convulsives, ils modifiaient également le rythme circadien de ces crises. Ainsi, l'observation de 4 patients présentant des crises tonico-cloniques généralisées a montré, après traitement par CEMP, une modification des horaires habituels des rares crises persistantes.

*Hypothèse:* Les mécanismes expliquant les propriétés anti-convulsivantes des CEM sont inconnus. Cependant, il semblerait que les CEMP atténueraient les crises en modifiant la sécrétion épiphysaire de mélanotonine (49).

#### **4- Syndrome de Gilles de la Tourette.**

Il s'agit d'un trouble neuro-psychiatrique familial chronique dont l'étiologie est inconnue. Il est caractérisé par des

.tics moteurs et vocaux,

.des troubles cognitifs et du comportement dont l'hyperactivité, l'automutilation, troubles obsessionnels et compulsifs, troubles de l'apprentissage et de la conduite.

Selon de récentes recherches neuro-psychiatriques, le syndrome de Gilles de la Tourette serait associé à un dysfonctionnement de l'hémisphère droit, responsable des troubles de la représentation dans l'espace.

☛ Comme dans d'autres maladies neurologiques dégénératives, Sandyk (66) a utilisé les CEMP dans cette pathologie. Il a étudié le cas d'un enfant de 6 ans. Il a noté une amélioration des troubles du comportement et des fonctions visio-spatiales et constructives.

## **5- Migraine (67).**

La migraine et les céphalées paroxystiques sont des affections caractérisées par une variabilité saisonnière des symptômes, des épisodes spontanés d'exacerbation et de rémission et des facteurs déclenchants environnementaux.

Les céphalées paroxystiques ont notamment une grande régularité saisonnière et journalière.

Chez 60 % des migraineux, le traitement par CEMP a diminué la fréquence des crises et réduit la consommation médicamenteuse.

*Hypothèse:* La migraine est le reflet d'une réponse adaptative anormale à l'influence de l'environnement se traduisant par une augmentation de la réactivité neuro-vasculaire. Là encore, Sandyk pense que l'épiphyse jouerait un rôle dans la pathogénie de la migraine. et que les CEMP agiraient sur la migraine en diminuant la sécrétion épiphysaire de mélatonine (49).

☛ De plus, Mix *et al* (68) (69) ont constaté que chez les migraineux, l'activité phagocytaire des cellules sanguines était augmentée après un premier traitement par CEMP. Par contre, la répétition des CEMP entraînait une baisse de la phagocytose, probablement dûe à un épuisement partiel des capacités fonctionnelles du système phagocytaire. De plus, le volume des cellules sanguines était initialement diminué après un premier traitement par CEMP, mais augmentait après 20 séances. Cette variation de volume est interprétée comme le résultat d'une contre-régulation de l'organisme à un premier effet des CEMP.

## **6- Autres maladies neurologiques (70) (71).**

- Les CEMP ont également été étudié dans la syringomyélie, où ils ont permis une amélioration des douleurs, des troubles sensitifs à type de paresthésies, de l'hyperhydrose et de la cyanose.
- Les CEMP ont également démontré leur efficacité dans les sciatiques et les lumbagos.
- Récemment, des auteurs ont trouvé une corrélation entre les troubles psychiatriques et l'intensité du champ magnétique naturel (72).

## **C- La sclérose en plaques.**

### **1- Introduction.**

Les premiers traitements de la SEP par CEMP furent testés en 1983 par Gyöling et Bordacs. Ce premier essai non contrôlé a montré des effets positifs des CEMP sur certains symptômes de la maladie.

Puis, en 1987, Guseo (72) publia dans la littérature internationale ses premières conclusions sur l'utilisation des CEMP dans le traitement de la SEP. Il tenta ainsi de déterminer les valeurs optimales des différents paramètres des CEMP tels que la durée, l'intensité, la fréquence et le nombre de séances.

Nous verrons successivement dans ce chapitre les effets des CEMP sur les symptômes de la maladie, sur son cours évolutif, et sur les données des examens complémentaires. Nous terminerons en évoquant les différentes hypothèses expliquant l'action des CEMP dans la SEP.

### **2- Effets des CEMP sur les symptômes cliniques de la SEP.**

#### **a) Premières constatations.**

Dans ses premières publications, Guseo (72) a montré l'efficacité des CEMP sur les symptômes cliniques de la SEP, dans une étude contrôlée, en double aveugle, versus placebo.

---> Les critères d'inclusion dans cette étude étaient les suivants :

- . patients porteurs d'une SEP définie, stable depuis 1 an,
- . stade clinique évalué pour chaque patient selon l'échelle fonctionnelle de Kurtzke,

dont le score était défini avant puis après traitement (l'étude porta sur un total de 104 patients).

---> Le protocole de traitement était le suivant:

- . chaque patient reçut une série de CEMP comprenant 15 séances, au rythme de 1/jour. Pour les patients ayant reçu plusieurs séries, un intervalle de temps de au moins 3 mois a été respecté entre chaque série;

- . les patients ont reçu le traitement en position confortable assise ou allongée;
- . les émetteurs ont été placés sur le corps, d'abord au niveau des parties inférieures et supérieures de la colonne vertébrale, puis au niveau des extrémités inférieures (chevilles).
- . la fréquence de répétition des CEMP était de 2 à 50 Hz, l'intensité de 5 à 7 mT.
- . pour les patients du groupe placebo, des émetteurs dépourvus de toute énergie ont été utilisés.

---> Les résultats ont montré une amélioration des symptômes, estimée à 80 %. Les principales améliorations furent observées sur la spasticité, l'incontinence urinaire et la fatigabilité musculaire. Souvent, les effets bénéfiques disparaissaient lentement en 4 à 12 semaines suivant le traitement. La répétition des séries de séances reproduisait les mêmes effets bénéfiques.

---> En outre, il semble difficile d'assimiler ces résultats positifs à un simple effet placebo. En effet, différents arguments plaident contre :

- . la bonne réponse clinique de l'incontinence urinaire va à l'encontre d'un effet placebo,
- . les patients inclus dans cette étude avaient un état neurologique stable depuis au moins 1 an; donc une amélioration spontanée après les CEMP serait une coïncidence invraisemblable.

#### **b) Autres études.**

Par la suite, de nombreuses études ont montré l'efficacité des CEMP sur les différents symptômes cliniques de la SEP (73) (74) (75): troubles pyramidaux, sensitifs, cérébelleux, oculaires et cognitifs.

☛ Pour ses nombreuses études, Sandyk a utilisé un générateur de CEMP de basse fréquence (2 à 8 Hz) et de faible intensité (5 à 8 pT) : le "stimulateur électromagnétique de Sandyk". Par contre, à la différence des études de Guseo, les émetteurs ont toujours été placés au niveau du cuir chevelu, sur le crâne du patient.

Une séance comprenait 2 expositions de 20 à 45 mn chacune, entrecoupées par une période de



repos de 15 à 30 mn.

De plus, il a été démontré une action sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque. Après une exposition à de faibles CEMP de basse fréquence, une diminution des chiffres tensionnels et un ralentissement du rythme cardiaque ont été observés (73).

Certains symptômes cliniques de la SEP, notamment ceux pour lesquels il n'existe aucun traitement médical efficace, ont été étudié plus en détail par Sandyk.

### **c) Effets des CEMP sur les troubles cognitifs.**

La détérioration des fonctions cognitives est un fait reconnu dans la SEP notamment chez les patients présentant une forme chronique progressive (type C). On estime que 2 à 3 % des patients présentent des troubles des fonctions cognitives au début de la maladie, et 25 % après 20 ans d'évolution (76).

Les troubles cognitifs peuvent être variés mais sont principalement représentés par :

- .des troubles de la mémoire à cours et long terme,
- .des troubles d'élocution avec manque du mot dans le discours spontané,
- .des troubles de l'attention et de la concentration,
- .des perturbations de la représentation corporelle dans l'espace avec déficit des

capacités constructives et de la vision en perspective.

En fait, les anomalies cognitives et du comportement de la SEP ressemblent à celle des patients ayant un syndrome frontal (pour les troubles de l'attention, de la mémoire et de l'élocution). Par contre, les troubles de la représentation dans l'espace sont en rapport avec une atteinte des lobes pariétaux.

Il n'existe actuellement aucun traitement médical ayant fait preuve de son efficacité dans les troubles cognitifs liés à la SEP.

Comme dans la maladie de Parkinson, pour évaluer la détérioration intellectuelle, différents tests utilisant des dessins (libres, copiés ou recopiés de mémoire) ont servi de référence. Ces dessins testent les fonctions cognitives de la représentation dans l'espace et des capacités constructives. Ainsi, chez des patients présentant ces troubles, les CEMP ont permis une amélioration très nette des fonctions cognitives.

\*\*\* *Le dessin de la bicyclette (77)* a montré l'efficacité des CEMP dans les troubles de la représentation visuelle dans l'espace avec héli-inattention spatiale. Avant traitement, la bicyclette était dessinée dans le quadrant supérieur droit de la page, les proportions n'étaient pas respectées, le dessin était très approximatif, grossier, sans détails. Après les CEMP, le dessin était plus large, détaillé, la bicyclette était bien centrée dans le milieu de la page, les proportions et la perspective étaient correctes.

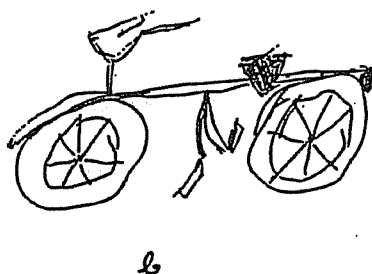
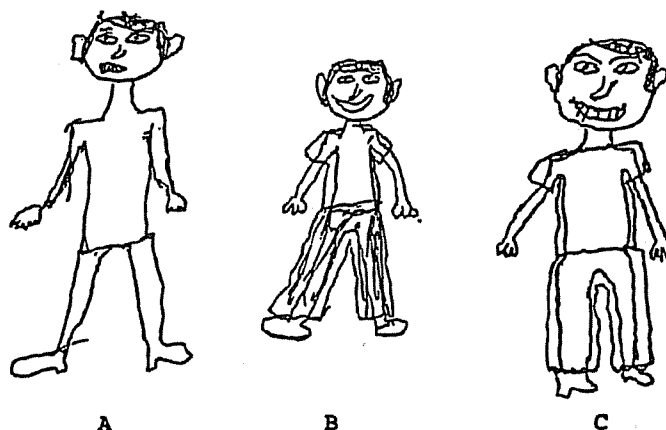


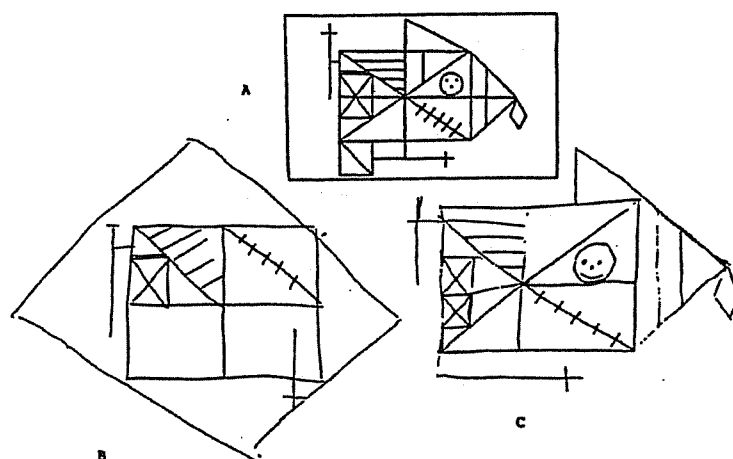
Figure a shows the drawing from memory of a bicycle prior to treatment with EMFs. Note placement of the structure in the upper right quadrant of the page. Figure b. shows the drawing of a bicycle after the application of two successive treatments with EMFs. Note the larger size of the bicycle and its placement in the middle of the page.

\*\*\* *Le dessin du bonhomme* (78) (79) a prouvé que les CEMP amélioraient la perception de l'image corporelle (sous la dépendance du lobe pariétal droit). Avant traitement, le dessin montrait un personnage grossier, ayant une posture anormale (jambes et bras écartés) et un visage inexpressif. Après les CEMP, le dessin s'était amélioré avec une posture normale, plus de détails et un visage expressif.



Free drawing of the human figure from memory prior to treatment with EMFs (Figure a). Note the figure demonstrating a wide-broad stance. Figure b shows the patient's drawing of the human figure the following day after receiving two additional treatments with EMFs. Figure c demonstrates the patient's drawing of the human figure one week later during which time he received 7 additional treatment sessions with EMFs. Note changes in the body image with the figure showing a normal stance.

\*\*\* *La figure géométrique complexe* (80) est un des marqueurs testant les performances constructives. Après application des CEMP, ce test a montré une amélioration de 41 % dans la copie du dessin, et de 72 % dans la reproduction de la figure de mémoire.



The Rey-Osterrieth Complex Figure (Figure a). Patient's 5 minutes recall of the Complex Figure prior to treatment with EMFs (Figure b) and after 10 treatment sessions with EMFs (Figure c). Note dramatic improvement in short term recall of the Rey Complex Figure.

\*\*\* De même, pour explorer les fonctions du lobe frontal, un test est couramment utilisé: "le *Thurstone Word Fluency*" afin de tester le débit verbal (81) (82). Après exposition à des CEMP, il a été constaté :  
    .une disparition du manque du mot dans le discours spontané,  
    .un flux verbal plus rapide et plus fort,  
    .une clarté des pensées,  
    .une amélioration de la dextérité et de l'écriture.

*Hypothèse:* Les troubles cognitifs reflètent une perturbation de la conduction nerveuse dans les plaques démyélinisées le long des fibres ascendantes venant des formations réticulées du cortex (83).

Or, il a été démontré que l'apparition des troubles cognitifs était accentuée par la déplétion sérotoninergique qui entraîne des perturbations de la conduction synaptique.

Les effets bénéfiques des CEMP

-> ne peuvent pas s'expliquer uniquement par une remyélinisation car ce processus nécessite du temps,

-> ils seraient plus en rapport avec une amélioration de la conduction synaptique par stimulation des fonctions des neurotransmetteurs (grâce à la sécrétion de mélatonine) (76).

#### **d) Effets des CEMP sur la fatigue (84).**

La fatigue neurologique de la SEP est un symptôme fréquent touchant environ 75 % des patients.

Elle est aggravée par l'activité physique et peu améliorée par le repos.

L'utilisation de CEMP a entraîné une amélioration rapide de la fatigue, avec reprise des activités physiques.

Hypothèse:

La physiopathologie de la fatigue reste inconnue, cependant il semblerait que:

. La mauvaise conduction nerveuse dans les plaques démyélinisées rend la transmission des influx aléatoire.

. La fatigue soit secondaire à une baisse des stocks de neurotransmetteurs dans le système nerveux central. En effet, des traitements utilisés dans la fatigue tels l'amantadine et la pémoline entraînent une augmentation de la synthèse et de la libération des monoamines cérébrales (sérotonine, norépinéphrine, dopamine). Or dans la SEP, il existe une diminution des taux de dopamine et de sérotonine altérant la transmission synaptique dans les formations réticulées. Ainsi, les CEMP agiraient en augmentant la synthèse et la libération de ces neurotransmetteurs, selon un mécanisme obscur mais impliquant probablement l'épiphyse.

#### **e) Effets des CEMP sur les douleurs.**

\*\*\* *Le signe de Lhermitte* (cf p113) est un symptôme courant dans la SEP. Il est dû à des lésions des cordons postérieurs de la moelle et des racines nerveuses cervicales.

Le traitement par CEMP a entraîné une résolution rapide du signe de Lhermitte et des douleurs paroxystiques (85).

Hypothèse:

Là encore, plus que par un mécanisme de remyélinisation, les CEMP sembleraient plutôt agir en diminuant l'excitabilité neuronale :

-> par l'intermédiaire d'un mécanisme modifiant la perméabilité ionique membranaire (flux de calcium),

-> en modifiant l'activité des neurotransmetteurs et de l'épiphyse, impliqués dans les mécanismes de contrôle de la douleur (cf ultérieurement).



**\*\*\* Les crises de prurit paroxystique (86).**

Elles peuvent être considérée comme un seuil "inférieur" de la douleur. Elles sont causées par l'activation de la propagation éphaptique dans les axones d'une plaque partiellement démyélinisée (le plus souvent dans les cordons postérieurs de la moelle).

**Hypothèse:**

L'application de CEMP a entraîné une amélioration spectaculaire des crises. Les CEMP agiraient en activant la transmission neuronale le long des fibres démyélinisées impliquées dans la conduction de la douleur.

**f) Effets des CEMP sur les tremblements.**

**\*\*\*Le tremblement d'intention (87)**, d'origine cérébelleuse, est très fréquent dans la SEP (mais également le tremblement de repos). Il existe peu de traitement efficace en dehors de la thalatomie stéréotactique. Les CEMP ont entraîné une diminution des tremblements d'intention et de repos. Ils peuvent donc être un traitement alternatif à la chirurgie. Les CEMP agiraient par stimulation de la neurotransmission (GABA, sérotonine) dans le cervelet.

**\*\*\*Le syndrome parkinsonien (88)** est rare dans la SEP bien qu'il existe fréquemment des plaques de démyélinisation dans le ganglion basal. Les CEMP ont montré leur efficacité nette sur le syndrome parkinsonien.

**g) Effets des CEMP sur la dysarthrie (89).**

Plus de 50 % des patients ayant une SEP présentent, à un moment donné, des troubles de l'élocution, résultant de lésions cérébelleuses, et pour lesquels il n'existe aucun traitement médical. Les CEMP ont montré une amélioration soutenue des fonctions motrices dont la symptomatologie cérébelleuse, avec efficacité sur la dysarthrie dès les premiers traitements, et disparition de ce symptôme après plusieurs semaines de traitement.

#### **h) Effets des CEMP sur les troubles psychiatriques (90).**

Les CEMP ont améliorés les syndromes dépressifs avec diminution du risque suicidaire des patients.

##### *Hypothèse:*

Dans la dépression, il existe une diminution de la sérotonine et de ses métabolites, et une diminution du taux de mélatonine nocturne.

L'action positive des CEMP se ferait selon la même théorie, en resynchronisant la sécrétion circadienne de mélatonine, et en augmentant la synthèse cérébrale de sérotonine.

#### **i) Effets des CEMP sur l'intégration sensori-motrice (91).**

Dans le fonctionnement normal du SNC, l'activité des neurones sérotoninergiques (5HT) est variable et fonction de l'activité motrice (tonique ou répétitive) mais également fonction de la réponse sensorielle.

Ainsi, durant une activité motrice répétitive, les neurones sérotoninergiques sont activés pour faciliter le "rendement" moteur. Ceci entraîne simultanément une suppression de la transmission dans les voies sensorielles. Réciproquement, durant une réponse sensorielle, l'activité motrice est supprimée, et l'activité des neurones sérotoninergiques inhibée pour faciliter la transmission de l'information sensorielle. Ce changement réciproque de l'activité des neurones 5HT permet de faciliter l'intégration sensori-motrice au niveau des formations réticulées du SNC.

Dans la SEP, cette intégration peut être détériorée du fait de la déficience de la neurotransmission sérotoninergique. Dans ce cas, les patients sont incapables de traiter une information auditive en présence d'autres stimuli ambiants compétitifs. Par exemple, au cours de la marche, la "distraction" par des stimuli sonores extérieurs provoque une perturbation rapide de l'équilibre, voire une chute.

☛ Après une série de traitements par CEMP, Sandyk *et al* (91) ont constaté une disparition de ces symptômes avec une démarche non modifiée par des stimuli sonores.

*Hypothèse:* Les CEMP semblent donc restaurer l'intégration sensori-motrice anormale dans la SEP (en facilitant probablement la neurotransmission 5HT au niveau synaptique).

### **3- Effets des CEMP sur le cours évolutif de la maladie.**

#### **a) Sur les formes chroniques progressives (type C).**

Les formes chroniques progressives touchent 10 à 20 % des patients porteurs d'une SEP. Leur évolution se fait vers une aggravation progressive, insidieuse, sans rémission des symptômes. Aucune modalité thérapeutique n'a montré une efficacité dans la prise en charge de ces patients.

☛ Au cours d'études (92) (93), Sandyk a montré que l'application de CEMP (3 séances/semaine pendant 12 mois), en plus d'améliorer les symptômes cliniques, modifiaient l'évolution naturelle de la maladie, en stabilisant la progression.

#### **b) Sur les poussées (94).**

☛ L'utilisation des CEMP a été étudiée, par Sandyk *et al*, au cours d'une poussée de SEP. Il s'agissait d'une patiente présentant une aggravation brutale des symptômes avec névralgie du trijumeau, céphalées, flou visuel et démarche ataxique. Un premier traitement par carbamazépine et corticoïdes per os n'avait apporté aucune amélioration. L'utilisation de CEMP (7,5 pT, 5 Hz) placés au niveau du crâne, 7 mn pendant 3 jours consécutifs, a entraîné une résolution complète des symptômes.

Pour les céphalées et la névralgie du trijumeau, l'effet a été immédiat. Alors qu'un premier traitement médicamenteux s'était révélé inefficace, l'amélioration des symptômes après CEMP suggère qu'elle est bien due aux effets des CEMP et non pas à une rémission spontanée.



### **c) A long terme (95).**

☛ Chez une femme porteuse d'une forme rémittente (type D) évoluant depuis de nombreuses années, l'application de CEMP (2 fois/semaine pendant 32 mois) a montré une amélioration des symptômes et une stabilisation de la maladie à long terme.

### **4- Effets des CEMP sur les examens complémentaires.**

Tandis que l'amélioration notamment de certains signes subjectifs chez un petit nombre de patients peut être discutée, les examens complémentaires, bien que non spécifiques de la maladie, apportent une documentation objective de l'efficacité des CEMP dans la SEP.

#### **a) Sur les PEV (95) (96) (97).**

Les PEV sont utilisés dans le diagnostic de la SEP mais également pour juger des effets des différents traitements. La latence des PEV reflète le degré de vitesse de la conduction; tandis que l'amplitude reflète l'importance du bloc de conduction dans les fibres démyélinisées. Le retard de latence des PEV témoigne donc de la lenteur de transmission des influx nerveux dans les voies optiques.

Après traitement par CEMP, il a été constaté une augmentation puis une normalisation rapide des amplitudes et des latences des PEV dans l'oeil atteint de névrite optique.

☛ Par exemple, dans un cas de SEP décrit par Sandyk (97), un patient a présenté une névrite optique rétro-bulbaire brutale de oeil droit avec flou visuel, baisse de l'acuité visuelle à droite et pâleur de la papille au fond d'oeil.

Les PEV de ce patient montraient un retard de la latence lors de la stimulation de l'oeil droit ( $P_{100} = 132$  ms pour une normale de 95 à 115 ms).

Après 2 séances de CEMP (20 mn chacune), il y eût une spectaculaire amélioration de la vision et une normalisation des PEV ( $P_{100} = 107$  ms).

*Hypothèse:* Les CEMP ont amélioré rapidement le bloc de conduction dans les fibres démyélinisées. Cette réversibilité du bloc de conduction (en relation avec des changements ioniques dans les canaux axonaux et avec une libération de neurotransmetteurs synaptiques) expliquerait l'amélioration très rapide de la vision. Là encore, les CEMP agiraient sur les neurotransmetteurs synaptiques eux-mêmes influencés par la libération d'une hormone épiphysaire, la mélatonine (cf ultérieurement).

**b) Sur l'IRM (98) (99).**

☛ Les différentes études réalisées par Sandyk ont montré que les CEMP amélioraient les symptômes cliniques, même lorsqu'il existait de nombreuses lésions de démyélinisation visibles à l'IRM.

Ainsi, chez une patiente présentant une forme secondairement progressive (type B), deux IRM faites à 3 ans d'intervalle ont montré, en parallèle d'une aggravation clinique, une augmentation considérable du nombre et de la taille des plaques. Dans ce cas, les CEMP ont apporté une amélioration clinique rapide. Or, l'IRM, réalisée 18 mois après le début des CEMP, n'a montré aucun changement du nombre et de la taille des plaques de démyélinisation.

*Hypothèse:* Il n'existe donc pas de corrélation entre l'amélioration clinique des symptômes sous l'effet des CEMP et le nombre et l'étendue des plaques de démyélinisation.

Cette constatation s'accorde bien avec l'hypothèse d'une action des CEMP sur les neurotransmetteurs synaptiques plutôt que sur un processus de remyélinisation des lésions.

## **5- Effets des CEMP sur les traitements symptomatiques utilisés.**

☛ Une étude de Sandyk (100) a montré que les CEMP potentialisaient les effets de la 4-Aminopyridine dans le traitement de la SEP.

La 4-Aminopyridine (cf p151) est reconnue pour améliorer les déficits neurologiques (notamment la fatigue) en bloquant les canaux potassiques internodaux, et ainsi en restaurant la conduction dans les axones démyélinisés. Elle amplifie donc la transmission synaptique. Or, il a déjà été démontré un effet similaire des CEMP sur la transmission synaptique.

Cependant, l'utilisation de cette molécule est limitée par des doses à ne pas dépasser et encore du domaine de l'expérimentation. En effet, les effets secondaires relatifs à des concentrations sériques trop élevées, sont nombreux avec notamment un risque convulsif important.

*Hypothèse:* Les CEMP potentialiseraient les effets de la 4-Aminopyridine en augmentant la sensibilité des canaux potassiques à cette molécule et en accélérant la pénétration de la molécule à travers la barrière hémato-méningée.

## **6- Hypothèses d'action des CEMP (49) (73) (99) (101) (102).**

### **a) Fondements des hypothèses.**

Sandyk (73) souligne le rôle probable de l'épiphyse dans la physiopathologie de la SEP. Ainsi, un dysfonctionnement de l'épiphyse pourrait y être impliqué. L'épiphyse serait alors un "pivot central" responsable du déclenchement des mécanismes d'activation de la maladie. Cette théorie repose sur plusieurs arguments :

① L'action d'immunomodulation de l'épiphyse.

② Le développement d'une EAE chez 100 % des rats épiphysectomisés (contre 50 % chez les rats non opérés).

③ La forte prévalence des calcifications de l'épiphyse, découvertes sur le scanner ou l'IRM, chez les patients atteints de SEP.

④ La forte incidence de diabète non-insulino-dépendant chez les patients atteints de SEP, suspectant la relation aux fonctions de glucorégulation de l'épiphyse.

⑤ La découverte d'un taux plasmatique nocturne anormal de mélatonine chez les patients au cours d'une poussée aiguë de la maladie.

Autres arguments pouvant rendre compte des perturbations de sécrétions de la mélatonine.

⑥ L'existence d'une corrélation entre la prévalence de la maladie et la latitude géographique, alors en rapport avec l'exposition solaire et le champ magnétique terrestre. Ainsi, il existerait une corrélation inverse entre la prévalence de la SEP et l'ensoleillement du lieu de naissance (il s'agit là d'une simple constatation, car ce fait n'a pas été prouvé épidémiologiquement).

⑦ La variation saisonnière des manifestations de la SEP, qui pourraient être déclenchées par les perturbations circadiennes et saisonnières de la sécrétion de mélatonine.

⑧ La forte prévalence des syndromes dépressifs et des psychoses maniaco-dépressives

dans la SEP (troubles psychiatriques pouvant être corrélés à un dysfonctionnement de la mélatonine épiphysaire).

#### **b) Explorations épiphysaires:**

□ L'épiphyse est une glande située à la partie postéro-inférieure du corps calleux. Elle a longtemps été considérée comme un organe vestigial sans activité fonctionnelle. Or ses cellules pourvues de divers attributs sécrétoires et sa riche vascularisation cadrent mal avec cette conception. On pense actuellement que l'épiphyse a la signification d'un organe neuroglandulaire. Elle apparaît comme un antagoniste de l'anté-hypophyse. Cependant, seule son action freinatrice de l'axe gonadotrope a pu être prouvée. Elle est de plus impliquée dans les rythmes circadiens photo-induits *via* la sécrétion de mélatonine (103). De plus, on rappelle que:

- L'épiphyse apparaît comme un organe très magnétosensible.
- Il a été montré que l'activité électrique de certaines populations cellulaires de l'épiphyse variait avec les fluctuations du champ magnétique terrestre.

□ De nombreuses études ont montré que l'épiphyse était un organe très magnétosensible:

\*\*\* Chez le pigeon ou le rat, les CM externes influencent l'activité spontanée des cellules épiphysaires. Ces cellules répondent aussi bien à un changement de direction qu'à une modification de l'intensité de ces CM.

\*\*\* Les effets des CM externes sur l'épiphyse des animaux normaux, non malades sont :

- .une modification de l'ultrastructure de la glande,
- .une inhibition de la sérotonine N-acétyl transférase (SNAT) et de l'hydroxy-O-méthyltransférase (HIOMT),
- .une réduction de l'AMPc nocturne,
- .une recapture du glucose,
- .une diminution de la sécrétion de mélatonine.

\*\*\* De même, chez l'homme, une exposition de sujets normaux pendant 30 mn à une stimulation électromagnétique entraîne une diminution significative (70 %) de la mélatonine plasmatique (73). Donc, les modifications du champ magnétique ambiant influencent la production épiphysaire de mélatonine.

□ La mélatonine est une neuro-hormone, dérivée de la 5 HT qui :

- . influence la synthèse et la libération de plusieurs neurotransmetteurs (sérotonine, dopamine notamment),

- . influence l'excitabilité neuronale dans les formations réticulées du système nerveux, dans l'hippocampe, l'hypothalamus antérieur et les voies vestibulo-cérébelleuses,

- . modifie le transport axonal des nerfs périphériques,

- . influence le processus de myélinisation,

- . modifie la réponse immunitaire cellulaire et humorale; elle agit notamment sur les lymphocytes T.

De plus, la mélatonine présente un cycle de sécrétion lié à l'éclairement. La durée de sécrétion de mélatonine entre le crépuscule et l'aube véhicule l'information sur la longueur de la "nuit". Chez les aveugles, la sécrétion de la mélatonine qui ne suit pas les cycles jour/nuit est perturbée.

⇒ Ainsi, si l'épiphyse, organe magnétosensible, influence l'activité de la SEP, les CEMP appliqués directement sur le cuir chevelu afin d'obtenir une stimulation maximale de l'épiphyse (selon Sandyk) ont donc toutes les chances d'être efficaces sur la maladie.

#### **c) Mode d'action.**

---> Les CEMP agiraient en énergisant l'épiphyse, restaurant alors la sécrétion circadienne perturbée de mélatonine.

Ainsi, ils entraîneraient une augmentation de la sécrétion de mélatonine qui, elle, va stimuler la

synthèse et la libération des neurotransmetteurs (sérotonine et dopamine, défaillants dans la SEP) et permettre une amélioration de la conduction synaptique.

Ce mode d'action expliquerait l'effet bénéfique des CEMP dans les symptômes de la SEP tels les troubles cognitifs, la fatigue, les tremblements, ou la dépression, dans lesquels il a été démontré une diminution de ces neurotransmetteurs.

---> Cependant, cette hypothèse est imparfaite car :

① En augmentant la synthèse de mélatonine, les CEMP stimulent l'immunomodulation (comme l'a démontré expérimentalement Jankovic (10) (11), ce qui devrait aggraver les symptômes de maladie, si on se base sur les données physiopathogéniques de la SEP;

② Sandyk a expliqué par ailleurs (61) une amélioration des démences grâce aux CEMP par resynchronisation des rythmes circadiens en diminuant la sécrétion de mélatonine. De plus, il suit le même raisonnement dans la pathologie migraineuse.

③ D'autres auteurs, comme Jacobson (49), pensent effectivement que l'action des CEMP sur l'épiphyse se fait par une diminution de la sécrétion de mélatonine.

④ Enfin, Sandyk a montré que, si les CEMP amélioraient les symptômes de la SEP, l'administration orale de mélatonine provoquait une aggravation brutale des troubles, réversibles après de nouvelles séances de CEMP (102).

⇒ Les CEMP seraient efficaces par une action sur l'épiphyse. Cependant, le mode d'action exact semble controversé selon les auteurs. Les CEMP agissent-ils en augmentant ou en diminuant la sécrétion de mélatonine épiphysaire ? Des arguments percutants semblent plaider pour les 2 hypothèses. Cependant, ces 2 théories ne sont peut-être pas aussi contradictoires qu'il y paraît. Il manquerait un "fil conducteur" expliquant les différentes observations.

Ainsi, selon la théorie de Bellossi *et al* (33), les CEMP agissent uniquement sur les systèmes

déficients, tendant à les ramener à leur fonctionnement optimal. C'est peut-être en ce sens que s'expliqueraient les effets des CEMP sur la sécrétion de mélatonine...

## **7- Conclusion.**

L'amélioration apportée par les CEMP n'est pas spécifique de la SEP. En effet, les CEMP améliorent des symptômes présents dans d'autres maladies neurologiques.

Ils semblerait aux vues de ces nombreuses études, que les CEMP agissent plus par l'intermédiaire de l'épiphyse que par une action de remyélinisation, selon un mécanisme encore incertain.

Cependant, cette "théorie épiphysaire" n'explique pas l'efficacité des CEMP dans l'expérimentation de Guseo (72) qui appliquait les CEMP au niveau des extrémités inférieures.

En effet, il semble difficile d'envisager une action des CEMP sur l'épiphyse si les émetteurs sont placés au niveau des chevilles des patients...



## **IV- MATERIEL ET METHODES.**

### **A- Le matériel: le générateur (33).**

L'appareil utilisé est un générateur industriel, appelé Magnobiopulse. Il fournit un signal composé d'un train d'impulsions reproduit suivant une fréquence de répétition.

La fréquence de répétition des impulsions dans le train est de l'ordre de 85 Hz. Le nombre d'impulsions, dans chaque train qui peut être variable d'un appareil à l'autre, est compris entre 6 et 9.

Le générateur alimente 4 bobines plates, chacune d'un diamètre moyen de 20 mm, dont les centres sont disposés sur un cercle de 60 mm de diamètre. Les quatre bobines, alimentées en série, sont encastrées dans une galette plate isolante d'un diamètre externe de 120 mm et d'une épaisseur de 23 mm.

L'intérêt d'utiliser 4 bobines est en fait d'élargir le champ d'action.

### **B- Utilisation.**

Les émetteurs sont placés sur le patient, soit au niveau du crâne, soit au niveau des chevilles, selon les techniques rapportées par Sandyk et Guseo.

La fréquence utilisée est une très basse fréquence de 12 Hz.

Les séances ont une durée moyenne de 2 heures.

Le nombre de séances est de 2 à 3 par semaine jusqu'à amélioration des symptômes, puis 1 par semaine en entretien.

## **C- Méthodes.**

### **\*\*\*But.**

- >Restaurer les fonctions neurologiques, notamment motrices, et diminuer le handicap;
- >Stabiliser la récupération fonctionnelle.

### **\*\*\*Principes.**

- >Respect des protocoles thérapeutiques établis.
- >Rythmicité et régularité des soins.
- >En moyenne, 50 à 80 séances par an sur 1 à 8 ans, comprenant parfois un entretien espacé les dernières années.

### **\*\*\*Technique.**

Elle repose sur le recours à la thérapeutique par champs magnétiques pulsés grâce à ses effets:

- antalgiques et décontracturants,
- anti-inflammatoires et cicatrisants au niveau local,
- de stimulation proprioceptive lors de la rééducation active.

### **\*\*Résultats.**

Il est observé :

- une régression des symptômes,
- une récupération fonctionnelle,
- une reprise de l'activité professionnelle dans la plupart des cas,
- une stabilisation à long terme.

Ce travail rapporte les résultats obtenus en kinésithérapie libérale en utilisant les champs magnétiques pulsés. Les 7 patients concernés ont été traités au centre de kinésithérapie de Mr Berget, à Locminé dans le département du Morbihan.

Pour chaque patient, la récupération fonctionnelle a été cotée avant et après traitement en s'aidant de plusieurs paramètres: -l'échelle fonctionnelle de Kurtzke (tableau 9),

-le score EDSS (tableau 10),

-l'index ambulatoire (tableau 11).

Les cotations ont été établies à partir d'un interrogatoire minutieux des patients, afin d'être le plus précis possible, mais également et surtout grâce à la collaboration des médecins traitants des différents patients (pour l'examen clinique neurologique aux différentes étapes de l'histoire de la maladie, et pour la transmission des courriers d'hospitalisations).

Le caractère parfois incomplet du dossier clinique du patient relève de difficultés dans le recueil des données pour différentes raisons (dossiers remontant parfois à plusieurs années, déménagement du patient, non-coopération de centres hospitaliers pour le recueil des données cliniques).

De plus, dans les 7 observations cliniques, les antécédents des patients n'ont pas été mentionnés car ils ne présentaient pas d'intérêts particuliers dans l'histoire de la SEP des patients.

**Tableau 10: Cotation du handicap dans la SEP selon les paramètres fonctionnels de Kurtzke.**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Fonction pyramidale</b>                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| 0. Normale                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| 1. Perturbée sans handicap                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| 2. Handicap minimal                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
| 3. Parapésie ou hémiparésie faible à modérée : monoparésie sévère                                                                                                                                                                                                                         |  |
| 4. Parapésie ou hémiparésie marquée : quadriparésie modérée ou monoplégie                                                                                                                                                                                                                 |  |
| 5. Paraplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| 6. Quadriplégie                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
| V. Inconnue                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| <b>Fonction cérébelleuse</b>                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| 0. Normale                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| 1. Perturbée, sans handicap                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| 2. Ataxie débutante                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
| 3. Ataxie du tronc ou d'un membre modérée                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| 4. Ataxie sévère touchant tous les membres                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| 5. L'ataxie ne permet plus la réalisation de mouvements coordonnés                                                                                                                                                                                                                        |  |
| V. Inconnue                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| X. Signe à porter après le grade lorsque la faiblesse (niveau 3 ou plus sur la cotation de la fonction pyramidale) perturbe l'évaluation                                                                                                                                                  |  |
| <b>Fonction du tronc cérébral</b>                                                                                                                                                                                                                                                         |  |
| 0. Normale                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| 1. Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| 2. Nystagmus modéré ou autre handicap modéré                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| 3. Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire marquée ou handicap modéré au niveau d'autres nerfs crâniens                                                                                                                                                                                |  |
| 4. Dysarthrie ou autre handicap marqué                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| 5. Dans l'impossibilité d'avaler ou de parler                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| V. Inconnue                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| <b>Fonction sensitive</b>                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| 0. Normale                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| 1. Perception des vibrations ou reconnaissance de figures dessinées sur la peau seulement diminuée                                                                                                                                                                                        |  |
| 2. Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position et/ou diminution modérée de la perception des vibrations dans un ou deux membres, ou diminution isolée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans 3 ou 4 membres            |  |
| 3. Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position et/ou perte de la perception des vibrations dans 1 ou 2 membres, ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres      |  |
| 4. Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de la perception proprioceptive, isolées ou associées, dans 1 ou 2 membres, ou diminution modérée de la sensibilité au toucher et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres |  |
| 5. Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres, ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête                                                                  |  |
| 6. Perte de la sensibilité en dessous de la tête                                                                                                                                                                                                                                          |  |
| V. Inconnue                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| <b>Transit intestinal et fonction urinaire</b>                                                                                                                                                                                                                                            |  |
| 0. Normal                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| 1. Rétention urinaire légère ou rares mictions impétueuses                                                                                                                                                                                                                                |  |
| 2. Rétention urinaire modérée et mictions impétueuses fréquentes ou incontinence urinaire rare, constipation ou épisodes diarrhéiques                                                                                                                                                     |  |
| 3. Incontinence urinaire fréquente                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| 4. Nécessité d'une cathétérisation pratiquement constante                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| 5. Incontinence urinaire                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| 6. Incontinence urinaire et fécale                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| V. Inconnue                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| <b>Fonction visuelle (ou optique)</b>                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| 0. Normale                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| 1. Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0,7                                                                                                                                                                                                                                         |  |
| 2. Œil atteint avec scotome, acuité visuelle comprise entre 0,4 et 0,7                                                                                                                                                                                                                    |  |
| 3. Œil atteint avec large scotome, ou diminution modérée du champ visuel, mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0,2 ou 0,3                                                                                                                                          |  |
| 4. Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 0,1 à 0,2, ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre œil de 0,3 au moins                                                                                                   |  |
| 5. Œil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (avec correction) inférieure à 0,1, ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre œil de 0,3 au moins                                                                                                                           |  |
| 6. Niveau 5 plus acuité visuelle du meilleur œil de 0,3 au moins                                                                                                                                                                                                                          |  |
| V. Inconnue                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| X. À utiliser dans les niveaux 0 à 6 lorsqu'il existe une pâleur temporale                                                                                                                                                                                                                |  |
| <b>Fonction cérébrale (ou mentale)</b>                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| 0. Normale                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
| 1. Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score DSS)                                                                                                                                                                                                                      |  |
| 2. Diminution légère de l'idéalisation                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| 3. Diminution modérée de l'idéalisation                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| 4. Diminution marquée de l'idéalisation ( <i>chronic brain syndrome</i> modéré)                                                                                                                                                                                                           |  |
| 5. Dénéance ou <i>chronic brain syndrome</i> sévère ou <i>incompetent</i>                                                                                                                                                                                                                 |  |
| V. Inconnue                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| <b>Autres fonctions</b>                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| 0. Pas d'altération                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
| 1. Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier)                                                                                                                                                                                                               |  |
| V. Inconnue                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |

**Tableau 11: Echelle de cotation du handicap (EDSS).**

0. Examen neurologique normal (tous les paramètres fonctionnels (PF) à 0 ; le niveau du PF mental peut être coté à 1).
1. Pas de handicap, signes minimum dans un des PF (c'est-à-dire niveau 1 sauf PF mental).
- 1.5. Pas de handicap, signes minimum au niveau de plus d'un des PF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du PF mental).
2. Handicap minimum au niveau de deux PF (un niveau 2, les autres niveaux 0 et 1).
- 2.5. Handicap minimum au niveau de deux PF (deux niveaux 2, les autres niveaux 0 et 1).
3. Handicap modéré au niveau d'un PF (un PF à 3, les autres à 0 ou 1), ou handicap léger au niveau de 3 ou 4 PF (3/4 PF à 2, les autres à 0 ou 1), pas de problème de déambulation.
- 3.5. Pas de problème de déambulation mais handicap modéré au niveau d'un PF (un à 3) et 1 ou 2 PF à 2, ou 2 PF à 3, ou 5 PF à 2
4. Pas de problème de déambulation (sans aide), indépendant, debout 12 heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un PF à 4 (les autres à 0 ou 1), ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos.
- 4.5. Déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale, handicap relativement sévère habituellement caractérisé par un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents. Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos.
5. Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres, handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours (habituellement, les PF sont à 5 pour un, les autres à 0 ou 1), ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.
- 5.5. Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres, handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée.
6. Aide unilatérale (canne, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire.
- 6.5. Aide permanente et bilatérale (canne, canne anglaise, béquilles) nécessaire pour marcher 20 mètres sans s'arrêter.
7. Ne peut marcher plus de 5 mètres avec aide, essentiellement confiné au fauteuil roulant, fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert, est au fauteuil roulant au moins 12 heures par jour.
- 7.5. Incapable de faire quelques pas, strictement confiné au fauteuil roulant, a parfois besoin d'une aide pour le transfert, peut faire avancer lui-même son fauteuil, ne peut y rester toute la journée, peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
8. Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené au fauteuil par une autre personne, peut rester hors du lit la majeure partie de la journée, conserve la plupart des fonctions élémentaires, conserve en général l'usage effectif des bras.
- 8.5. Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras, conserve quelques fonctions élémentaires.
9. Patient grabataire, peut communiquer et manger.
- 9.5 Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.
10. Décès lié à la SEP.

**Tableau 12: Index ambulateur.**

0. Asymptomatique. Activité normale
1. Marche normale, mais présence d'une fatigue entravant les activités sportives ou autres
2. Marche anormale, ou troubles transitoires de l'équilibre. Atteinte remarquée par l'entourage. Peut faire 8 mètres en 10 secondes ou moins
3. Marche sans aide. Peut faire 8 mètres en 20 secondes ou moins
4. Aide unilatérale (canne, béquille) pour la marche. Peut faire 8 mètres en 20 secondes ou moins.
5. Aide bilatérale (cannes, béquilles, déambulateur) pour la marche. Peut faire 8 mètres en 20 secondes ou moins. Ou aide unilatérale mais fait 8 mètres en plus de 20 secondes
6. Aide bilatérale pour la marche. Fait 8 mètres en plus de 20 secondes. Chaise roulante occasionnelle
7. Marche limitée à quelques pas avec un support bilatéral. Impossibilité de faire 25 pas. Chaise roulante nécessaire pour effectuer la plupart des activités
8. Confiné(e) à la chaise roulante, mais peut se déplacer seul(e)
9. Confiné(e) à la chaise roulante et ne peut se déplacer seul(e)

## **V- ETUDE DES DOSSIERS CLINIQUES.**

### **A- Présentation des dossiers.**

#### **1- Limites.**

Il faut d'emblée noter que le nombre de patients inclus dans cette étude est restreint, et comprend 7 patients présentant une SEP définie.

Ceci est dû à plusieurs facteurs limitants, notamment les difficultés de recrutement et les échecs éventuels de la prise en charge.

#### **a) Les problèmes de recrutement.**

Le recrutement des patients n'est pas aisé. La SEP est une pathologie diagnostiquée et prise en charge le plus souvent en milieu hospitalier, aussi bien lors des premières manifestations que lors des poussées ultérieures. Or, comme nous l'avons vu précédemment, la magnétothérapie n'est pas une voie thérapeutique usuelle en France. Le corps médical hospitalier reste très réticent vis-à-vis de la magnétothérapie et oriente les patients vers des modalités thérapeutiques plus conventionnelles. Ce n'est, en général, qu'après de nombreux échecs thérapeutiques et une longue évolution de la maladie que les patients envisagent finalement la magnétothérapie. Ainsi, nous le verrons dans les dossiers cliniques, le délai entre le diagnostic de la maladie et le début du traitement par CMP est souvent long.

#### **b) Les échecs.**

Le nombre initial de patients pris en charge au centre de kinésithérapie de Mr Berget était de 12 malades. Malheureusement, certains patients ont dû être exclus de cette étude, car leurs dossiers n'étaient pas exploitables pour diverses raisons.

\*Une des raisons d'un échec dans la prise en charge est le manque de motivation de la part du patient et mais aussi de son médecin traitant, opposé à la magnétothérapie. Ce fut le cas de Monsieur J. Jean, âgé de 49 ans. Ce patient présentait une SEP de type B évoluant depuis 10 ans. Il stoppa la magnétothérapie après seulement 17 séances, sur les conseils de son médecin traitant.

Une autre patiente, Madame Ma. Annick, âgée de 55 ans, présentait une forme A de SEP. Après 23 séances de CMP en 3 mois, et malgré des premiers signes cliniques d'amélioration, elle stoppa la thérapie pour 2 raisons : les doutes émis par son médecin et son neurologue, mais aussi les contraintes liées aux longues distances entre son domicile et le cabinet de kinésithérapie.

Le dossier d'une troisième patiente, Madame Mo. Marie, âgée de 67 ans, a dû être écarté. Chez cette patiente, il existait une mauvaise participation et un manque de motivation face au traitement. Elle se complaisait visiblement dans son "statut social d'handicapée" et n'a pas souhaité poursuivre la thérapeutique.

\*une autre raison éliminant un dossier est le manque d'informations cliniques concernant le diagnostic de SEP chez un patient donné. Ainsi, une femme de 59 ans (Madame H. Jeanne Marie) a été traitée par CMP pour un déficit musculaire des membres inférieurs. La récupération a été totale après 12 séances. Mais s'agissait-il d'une SEP ? Aucun élément des recherches n'a permis de conclure.

\*Enfin, une autre cause doit être soulignée. La SEP étant une maladie évoluant sur de nombreuses années, des événements imprévus peuvent venir troubler la prise en charge d'un patient. Malheureusement, ce fut le cas d'une patiente, Madame P. Chantal, présentant une SEP de type B diagnostiquée à l'âge de 31 ans et évoluant depuis 8 ans. Il s'agissait d'une forme grave puisque après seulement 8 ans d'évolution la patiente était grabataire, tétraplégique. La patiente avait fait 30 séances de CMP lorsqu'elle dû être hospitalisée pour une pneumopathie bilatérale



dont l'évolution fut malheureusement fatale. Cependant, lors des dernières séances de CMP, un début de récupération de la flexion dorsale des extrémités inférieures et supérieures avait été constatée.

## **2- Contraintes.**

Comme nous avons pu le constater, à travers ces quelques dossiers, le traitement par champs magnétiques pulsés peut apparaître contraignant pour les patients. D'une part, c'est un traitement de longue durée. D'autre part, il oblige souvent à des déplacements fréquents et nombreux au cabinet de magnétothérapie (2 à 3 séances par semaine pendant plusieurs mois). Malgré l'efficacité du traitement, ces contraintes entraînent parfois des abandons. Une façon d'y remédier serait notamment la multiplication des centres de soins pratiquant la magnétothérapie...

## **3- Présentation des patients.**

### **a) Description.**

Dossier N°1 : Monsieur L.J. Jean-Marc, 52 ans, agriculteur.

SEP de type C évoluant depuis 10 ans.

CMP entre Juin 91 et Août 93 soit 130 séances.

Dossier N°2 : Monsieur R. Maurice, 61 ans, agriculteur.

SEP de type D, évoluant depuis 20 ans.

CMP entre Mars et Décembre 96 soit 55 séances.

Dossier N°3 : Monsieur S. Rémi, 37 ans, couvreur.

SEP de type B évoluant depuis 7 ans.

CMP entre Juillet 96 et Décembre 97 soit 90 séances.

Dossier N°4 : Monsieur L.G. Joseph, 74 ans, retraité de la marine marchande.

SEP de type B, évoluant depuis 24 ans.

CMP entre Mai 89 et Juillet 95 soit 195 séances.

Dossier N°5 : Monsieur L.B. Gilles, 40 ans, inspecteur des impôts.

SEP de type B, évoluant depuis 17 ans.

CMP depuis Novembre 98.

Dossier N° 6 : Madame D. Micheline, 45 ans, secrétaire.

SEP de type B, évoluant depuis 25 ans.

CMP entre Mai 89 et Novembre 97 soit 360 séances.

Dossier N° 7 : Madame C. Josiane, 61 ans, mère au foyer.

SEP de type A, évoluant depuis 22 ans.

CMP entre Février et Juillet 93 soit 37 séances.

#### **b) Caractéristiques des dossiers.**

**\*\*\*Répartition selon l'âge et le sexe:** il s'agit le plus souvent de patients jeunes.

-5 hommes âgés de 37 à 74 ans.

-2 femmes âgées de 45 et 67 ans.

**\*\*\*Méthode de magnétothérapie utilisée:**

-Au départ de cette étude, 2 patients ont été traités avec succès selon la méthode Guseo avec exposition au niveau des chevilles. La méthode Sandyk testée initialement sur l'un d'eux s'était révélée inefficace. Il s'agit de 2 hommes (dossiers 1 et 4). Les autres patients de sexe masculin qui suivirent ont donc ensuite été traités selon la méthode Guseo, après ces constatations.

-De même, chez les femmes, une patiente traitée initialement selon la méthode Guseo n'a pas noté d'amélioration (dossier 6). Par contre, les premiers bénéfices furent constatés dès que la méthode fut modifiée, en utilisant l'exposition du crâne selon Sandyk.

**\*\*\*Recul dans le temps:**

-3 patients (dossiers 1, 4, 7) ont été traités entre 1990 et 1993, ce qui nous donne un recul de 6 ans pour apprécier les bénéfices à long terme des CMP.

-3 patients (dossiers 2, 3, 6 ) ont été traités jusqu'en 1997, laissant un recul de 2 ans.

-1 patient est actuellement en cours de traitement (dossier 5).

**\*\*\*Forme clinique de SEP:**

-1 patiente présente un type A de SEP (dossier 7).

-4 patients présentent un type B de SEP (dossiers 3, 4, 5, 6).

-1 patient présente un type C de SEP (dossier 1).

-1 patient présente un type D de SEP (dossier 2).

## **B- Les dossiers cliniques.**

Les pages qui suivent donnent le détail des observations cliniques des 7 patients inclus dans l'étude.

Dans ces dossiers, on appelle :

- bilan initial, le bilan clinique pratiqué avant le début des séances de CMP.
- bilan final, le bilan clinique pratiqué à la fin des séances de CMP.
- bilan actuel, le bilan clinique réalisé récemment en Avril 1999.

**DOSSIER N° 1**

**PRESENTATION DU CAS CLINIQUE de**

**Monsieur L.J. Jean-Marc**

**52 ans**

**Agriculteur**

**DIAGNOSTIC DE LA MALADIE : Août 1989, à l'âge de 42 ans.**

**BILAN INITIAL : Juin 91.**

**BILAN FINAL : Août 93.**

**BILAN ACTUEL : Avril 99.**

1- Date de début des symptômes : en Août 89.

Les premiers signes cliniques ont été sensitifs et représentés principalement par un signe de Lhermitte (décharges électriques dans le membre supérieur droit lors de la rotation ou de la flexion de la tête).

2- Diagnostic et histoire de la maladie :

--> En Février 90: l'aggravation progressive des troubles sensitifs et du signe de Lhermitte, ainsi que l'apparition d'une hypoesthésie du membre inférieur gauche a entraîné une hospitalisation du patient (Neurologie, Rennes), où le diagnostic de SEP a été porté. L'examen clinique lors de l'hospitalisation a retrouvé une hypoesthésie subjective à tous les modes du membre inférieur gauche, et un signe de Lhermitte positif. Le bilan radiologique réalisé était normal (radiographies standard du rachis cervical, scanner rachidien et crânien, IRM). La ponction lombaire a retrouvé une hypercytose à 70, une hyperprotéinorrhachie à 6,79 mg/100ml (N: 2-4) avec augmentation de l'index des IgG à 1,71 traduisant la sécrétion locale intrathécale. L'examen ophtalmologique était normal. Les PEV ont retrouvé une assymétrie nette avec un P100 à 106ms à droite et 115ms à gauche. Les PES ont montré un allongement de la réponse par stimulation du SPE droit.

**Cotation de Kurtzke des paramètres fonctionnels :** -fonction pyramidale:0 ; -fonction cérébelleuse:0 ; -fonction du tronc cérébral:0 ; -fonction sensitive:1 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:0 ; -fonction cérébrale (mentale):0 ; -autres fonctions:0.

**Score EDSS :** 1.

**Index ambulatoire :** 0.

-->En Mars 90, après un mois de traitement par corticoïdes , l'examen clinique était resté stable avec un score EDSS et un index ambulatoire inchangés.

--> Entre Juin 90 et Avril 91: aggravation progressive des troubles sensitifs avec hypoesthésie du tronc et des membres inférieurs, apparition progressive de troubles moteurs, de troubles de l'équilibre et de troubles sphinctériens. Le patient a reçu au cours de cette période 2 cures de corticoïdes chacune d'une durée de 15 jours, sans qu'elles n'aient apporté d'amélioration notable selon le patient. Il a par ailleurs tenté sans succès un traitement homéopathique à base d'huile d'onagre.

### 3- Mode évolutif de la SEP :

L'évolution se fait de façon progressive sans véritables poussées individualisables. Il s'agit donc d'un type C de SEP.

### 4- Bilan clinique initial avant magnétothérapie :

Les données fournies par le patient avant le début du traitement par champs magnétiques pulsés étaient marquées par : des troubles moteurs avec diminution de la force musculaire, des troubles sphinctériens, des troubles de l'équilibre et de la coordination, des troubles sensitifs à type de paresthésies des 4 membres, une ophtalmoplégie, des épisodes de névralgie faciale, des crises toniques paroxystiques, et des troubles de l'humeur avec anxiété et épisodes dépressifs. Ces données ont permis la cotation du handicap selon les échelles utilisées.

**Cotation de Kurtzke :** -fonction pyramidale:2 ; -fonction cérébelleuse:2 ; -fonction du tronc cérébral:3 ; -fonction sensitive:2 ; -transit intestinal et fonction urinaire:1 ; -fonction visuelle:0; -fonction mentale:0 ; -autres fonctions:1 (crises toniques).

**Score EDSS : 3.**

**Index ambulatoire : 2.**

**5- Modalités du traitement par champs magnétiques pulsés :**

**\*Début:** en Juin 91.

**\*Mode d'exposition:** les émetteurs ont été placés d'emblée au niveau des chevilles, selon la méthode Guseo. Ceci a permis au patient de rapidement constater une amélioration des symptômes cliniques.

**\*Durée des séances:** 2 heures

**\*Fréquence des séances:** 2 par semaine au départ, puis 1 par semaine ensuite.

**\*Répartition des séances:** 130 séances sur 2 ans soit:

-45 séances entre Juin et Décembre 91.

-60 séances entre Janvier et Décembre 92.

-25 séances entre Janvier et Août 93.

**6- Bilan final après magnétothérapie :**

La récupération a été estimée à 100 % par le patient avec disparition de tous les symptômes cliniques après 2 ans de traitement. Le patient a pu reprendre son travail d'agriculteur en Mai 93. L'examen clinique réalisé à la fin des séances de CMP a permis l'évaluation du handicap selon les échelles utilisées dans cette étude.

**Cotation de Kurtzke :** -fonction pyramidale:0 ; -fonction cérébelleuse:0 ; -fonction du tronc cérébral:0 ; -fonction sensitive:0 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:0; -fonction mentale:0 ; -autres fonctions:0.

**Score EDSS :** 0.

**Index ambulatoire :** 0.



Cependant, lors des entretiens, le patient a insisté particulièrement sur le caractère contraignant du traitement, nécessitant une grande disponibilité et des déplacements fréquents (300 km aller-retour 2 fois/semaine), ce qui dénonce aussi le manque de centres où la magnétothérapie est pratiquée. Un plus grand nombre de centres réglerait en partie ces problèmes matériels.

#### **7- Bilan actuel :**

Il a été réalisé après interrogatoire du patient et examen clinique par son médecin traitant. Depuis Août 93, l'état clinique du patient est stable. Il a repris son travail d'agriculteur et ne l'a pas interrompu depuis maintenant 6 ans. Le patient a toutefois noté la récurrence il y a un an, de quelques troubles sensitifs du membre supérieur droit à type de hypoesthésie passagère, non gênante dans la vie de tous les jours.

**Cotation de Kurtzke :** -fonction pyramidale:0 ; -fonction cérébelleuse:0 ; -fonction du tronc cérébral:0 ; -fonction sensitive:0 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:0; -fonction mentale:0 ; -autres fonctions:0.

**Score EDSS :** 0.

**Index ambulatoire :** 0.

#### 8- Tableau récapitulatif :

|                                                           | Evaluation lors<br>du diagnostic de<br>SEP | Evaluation lors<br>du bilan initial,<br>avant CMP   | Evaluation lors<br>du bilan final,<br>après CMP | Evaluation<br>d'après le bilan<br>actuel |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Forme clinique<br>de SEP                                  | Type C                                     | Type C                                              | Type C                                          | Type C                                   |
| Cotation de<br>Kurtzke<br>(PF : paramètre<br>fonctionnel) | -1 PF côté à 1<br>-Autres PF à 0           | -1 PF côté à 3<br>-3 PF côtés à 2<br>-2 PF côté à 1 | Tous les PF à 0                                 | Tous les PF à 0                          |
| Score EDSS                                                | 1                                          | 3                                                   | 0                                               | 0                                        |
| Index<br>ambulatoire                                      | 0                                          | 2                                                   | 0                                               | 0                                        |

#### 9- Conclusion.

Ce dossier permet de constater une amélioration des symptômes de la maladie. Cette amélioration est stable dans le temps, puisque après 6 ans d'évolution le score EDSS et l'index ambulatorio sont restés les mêmes. Ainsi, il semblerait que le traitement par CMP ait modifié le cours évolutif de la maladie chez ce patient présentant initialement une forme de SEP d'aggravation progressive.

**DOSSIER N° 2**

**PRESENTATION DU CAS CLINIQUE de**

**Monsieur R. Maurice**

**61 ans**

**Agriculteur**

**DIAGNOSTIC DE LA MALADIE : 1980, à l'âge de 42 ans.**

**BILAN INITIAL : Mars 96.**

**BILAN FINAL : Décembre 96.**

**BILAN ACTUEL : Avril 99.**

**1- Date de début des symptômes :**

Les premiers symptômes se sont manifestés en 1976, à l'âge de 38 ans, par la survenue brutale de troubles visuels de l'oeil droit entraînant une hospitalisation (Neurologie, Rennes). Aucun diagnostic n'a alors été retenu. L'épisode n'a été que partiellement réversible: il a persisté des séquelles avec une légère diminution de l'acuité visuelle de l'oeil droit.

**2- Diagnostic et histoire de la maladie : en 1980, à l'âge de 42 ans.**

—> Le patient a été hospitalisé (Neurologie, Vannes) pour des troubles de la marche avec déficit moteur et troubles sensitifs proprioceptifs du membre inférieur droit, et des crises toniques au niveau du mollet droit. La ponction lombaire réalisée au cours de l'hospitalisation montrait une sécrétion intrathécale d'IgG, tandis que le scanner crânien était normal. Par contre, le fond d'oeil retrouvait des séquelles de névrite optique à droite.

**Cotation de Kurtzke des paramètres fonctionnels :** -fonction pyramidale:4 ; -fonction cérébelleuse:0 ; -fonction du tronc cérébral:0 ; -fonction sensitive:3 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:1 ; -fonction cérébrale (mentale):0 ; -autres fonctions:1 (crises toniques).

**Score EDSS : 4,5.**

**Index ambulatoire : 2.**

—> En Février 1993, le patient a présenté une nouvelle poussée avec récurrence des troubles moteurs et sensitifs du membre inférieur droit, réversibles en quelques semaines. Le patient a reçu au cours de cette poussée une courte corticothérapie associée à une vitaminothérapie B.

--> En Février 1994, une autre poussée marquée par des troubles de la marche avec syndrome pyramidal et spasticité importante du membre inférieur droit, a entraîné un arrêt des activités professionnelles. Le traitement institué par corticoïdes et Liorésal\* n'a alors permis qu'une amélioration incomplète.

--> En Septembre 1995, une nouvelle poussée, plus grave, s'est manifestée par un syndrome pyramidal bilatéral mais plus marqué au membre inférieur droit, et par des troubles sensitifs des 2 membres inférieurs. Elle a imposé un autre arrêt de travail pendant plusieurs semaines. Une nouvelle corticothérapie a été instituée ainsi qu'une augmentation des doses de Liorésal\*, mais le bénéfice a été modeste. Le nouveau bilan réalisé à l'occasion de cette poussée (scanner crânien, ponction lombaire n'a rien apporté de nouveau).

### 3- Mode évolutif de la SEP :

L'évolution s'est faite par poussées successives peu nombreuses, presque totalement résolutive.  
Il s'agit d'un type D de SEP, d'évolution relativement bénigne.

### 4- Bilan clinique initial avant magnétothérapie :

En Février 1996, il existait des troubles de la marche avec déficit moteur et sensitif des 2 membres inférieurs, mais plus marqué à droite.

**Cotation de Kurtzke :** -fonction pyramidale:4 ; -fonction cérébelleuse:0 ; -fonction du tronc cérébral:0 ; -fonction sensitive:3 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:1 ;  
-fonction mentale:0 ; -autres fonctions:0.

**Score EDSS :** 4,5

**Index ambulatorio :** 2.

#### 5- Modalités du traitement par champs magnétiques pulsés :

\*Début: en Mars 1996.

\*Mode d'exposition: les émetteurs ont été placés au niveau des chevilles selon la méthode Guseo.

\*Durée des séances: 2 heures.

\*Fréquence des séances: 2 par semaine.

\*Répartition des séances: 55 séances réparties sur 8 mois soit :

-20 séances entre Avril et Juin 1996.

-15 séances entre Juillet et Septembre 96.

-20 séances entre Octobre et Décembre 96.

#### 6- Bilan final après magnétothérapie :

La récupération a été totale, jugée à 100 % par le patient. Il a pu reprendre normalement ses activités professionnelles d'agriculteur.

L'examen clinique réalisé en Février 1997, lors d'une hospitalisation pour cholécystectomie, retrouvait un déficit sensitif minime du membre inférieur droit, déficit ne gênant ni la marche ni les activités courantes et professionnelles.

**Cotation de Kurtzke :** -fonction pyramidale:0 ; -fonction cérébelleuse:0 ; -fonction du tronc cérébral:0 ; -fonction sensitive:1 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:1; -fonction mentale:0 ; -autres fonctions:0 .

**Score EDSS :** 1.

**Index ambulatoire :** 0.

### 7- Bilan actuel :

Selon son médecin traitant, l'examen clinique de ce patient est resté stable depuis 3 ans. Il présente toujours un discret déficit sensitif du membre inférieur droit ne le gênant pas dans la vie courante. Il n'a pas présenté de nouvelles poussée depuis l'arrêt de la magnétothérapie.

**Cotation de Kurtzke :** -fonction pyramidale:0 ; -fonction cérébelleuse:0 ; -fonction du tronc cérébral:0 ; -fonction sensitive:1 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:1 ; -fonction mentale:0 ; -autres fonctions:0 .

**Score EDSS :** 1.

**Index ambulatoire :** 0.

### 8- Tableau récapitulatif :

|                                                           | Evaluation lors<br>du diagnostic de<br>SEP          | Evaluation lors<br>du bilan initial,<br>avant CMP  | Evaluation lors<br>du bilan final,<br>après CMP | Evaluation<br>d'après le bilan<br>actuel |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Forme clinique<br>de SEP                                  | Type D                                              | Type D                                             | Type D                                          | Type D                                   |
| Cotation de<br>Kurtzke<br>(PF : paramètre<br>fonctionnel) | -1 PF côté à 4<br>-1 PF côté à 3<br>-2 PF côtés à 1 | -1 PF côté à 4<br>-1 PF côté à 3<br>-1 PF côté à 1 | -2 PF côtés à 1                                 | -2 PF côtés à 1                          |
| Score EDSS                                                | 4,5                                                 | 4,5                                                | 1                                               | 1                                        |
| Index<br>ambulatoire                                      | 2                                                   | 2                                                  | 0                                               | 0                                        |

### 9- Conclusion.

L'étude de ce dossier clinique permet de constater une amélioration des symptômes cliniques de la maladie grâce au traitement. Cette récupération semble stable dans le temps puisque les symptômes ne se sont pas aggravés, et qu'il n'y a pas eu de nouvelle poussée depuis 3 ans.

**DOSSIER N° 3**

**PRESENTATION DU CAS CLINIQUE de**

**Monsieur S. Rémi**

**37 ans**

**Couvreur**

**DIAGNOSTIC DE LA MALADIE : Janvier 93, à l'âge de 31 ans.**

**BILAN INITIAL : Juillet 96.**

**BILAN FINAL : Décembre 97.**

**BILAN ACTUEL : Avril 99.**



1- Date de début des symptômes : en Janvier 93, à l'âge de 31 ans.

La première manifestation de la maladie a été marquée par l'apparition progressive d'une hémiplégie gauche.

2- Diagnostic et histoire de la maladie :

-->L'apparition d'un déficit moteur gauche a entraîné une hospitalisation en Janvier 1993 (Neurologie, Quimper). L'examen clinique retrouvait alors une hémiplégie gauche, flasque, complète, avec paralysie faciale gauche, hémiplégie isolée. Le scanner crânien a montré 3 hypodensités. L'IRM retrouvait plusieurs hypersignaux en région pariétale droite captant le Gadolinium, et d'autres plaques disséminées dans la substance blanche (région temporo-occipitale droite, lobe occipital droit, région temporo-polaire gauche, centre ovale gauche, et péduncule cérébelleux moyen droit). La ponction lombaire montrait une hypercytose à 9 et un profil oligoclonal typique à l'électrophorèse. Les PEV et les PES étaient altérés. Le diagnostic de SEP a été posé devant ce tableau. Le patient a alors reçu une cure brève de corticoïdes, qui n'entraîna pas d'amélioration.

**Cotation de Kurtzke des paramètres fonctionnels :** -fonction pyramidale:5 ; -fonction cérébelleuse:0 ; -fonction du tronc cérébral:0 ; -fonction sensitive:0 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:0 ; -fonction cérébrale (mentale):0 ; -autres fonctions:0.

**Score EDSS :** 7,5 .

**Index ambulatoire :** 8.

La récupération fonctionnelle de cette première poussée fut lente, progressive, mais complète en 18 mois.

-->Une seconde poussée en Mars 96 a confirmé le diagnostic. Elle a été marquée par l'apparition

brutale d'une dysarthrie isolée, résolutive spontanément en plusieurs mois.

--> Une troisième poussée en Avril 96 s'est manifestée par l'apparition sur plusieurs jours de troubles de l'équilibre, d'un tremblement d'action et de troubles de la coordination. L'IRM réalisée lors de cette nouvelle hospitalisation a montré plusieurs signaux en région péri-ventriculaire. Des bolus de corticoïdes à fortes doses n'ont apporté aucun bénéfice.

### 3- Mode évolutif de la SEP :

Il s'agit d'un type B de SEP avec des poussées successives résolutes, puis sans récupération complète.

### 4- Bilan clinique initial avant magnétothérapie :

Le traitement par champs magnétiques pulsés a été débuté au décours d'une nouvelle poussée survenue en Juin 96. Il existait alors des troubles de la marche avec déficit musculaire des membres inférieurs, des troubles sensitifs à type de dysesthésies diffuses, des troubles vestibulaires et cérébelleux entraînant des vertiges, un nystagmus et une instabilité à la marche, des névralgies faciales droites, des crises toniques paroxystiques.

**Cotation de Kurtzke :** -fonction pyramidale:2 ; -fonction cérébelleuse:5 ; -fonction du tronc cérébral:2 ; -fonction sensitive:1 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:0 ; -fonction mentale:0 ; -autres fonctions:1 (névralgies, crises toniques).

**Score EDSS :** 5.

**Index ambulatoire :** 3.

##### 5- Modalités du traitement par champs magnétiques pulsés :

\*Début: en Juillet 96.

\*Mode d'exposition: les émetteurs ont été placés au niveau des chevilles selon la méthode Guseo.

\*Durée des séances: 2 heures.

\*Fréquence des séances: 2 à 3 par semaine au début du traitement, puis 1 à 2 par semaine par la suite.

\*Répartition des séances: 90 séances sur 18 mois soit:

-45 séances entre Juillet et Décembre 96.

-45 séances entre Janvier et Novembre 97.

Il est important de noter qu'un nouvel événement est survenu au cours du traitement en 1997. L'état clinique du patient s'était amélioré après 1 an de CMP, le handicap fonctionnel avait nettement régressé, ce qui lui a permis de partir en vacances en Juillet 97, interrompant alors les séances pendant 1 mois. Au cours de cette période de vacances, un matin au réveil, le patient a ressenti un "craquement cervical" alors qu'il se levait brutalement. Puis est apparue un trouble de la vision de l'oeil gauche. L'examen ophtalmologique a alors montré une nette diminution de l'acuité visuelle de l'oeil gauche, un scotome central et une décoloration de la papille au fond d'oeil. L'épisode a été étiqueté névrite optique, bien qu'un doute diagnostique subsiste: un problème vasculaire n'a pu être écarté.

Toutefois, la reprise des séances de CMP n'a pas apporté d'amélioration sur ce déficit oculaire gauche.

#### 6- Bilan final après magnétothérapie :

La récupération a été estimée à 100 % par le patient en dehors du trouble oculaire gauche après 18 mois de traitement. Le patient a pu reprendre des activités sportives intenses avec possibilité de faire un footing jusqu'à 10 km par jour. Cependant, il n'a pas repris son travail, mais uniquement en raison de problèmes d'assurances (en raison des risques de son métier).

**Cotation de Kurtzke :** -fonction pyramidale:0 ; -fonction cérébelleuse:0 ; -fonction du tronc cérébral:0 ; -fonction sensitive:0 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:3; -fonction mentale:0 ; -autres fonctions:0 .

**Score EDSS :** 3

**Index ambulatoire :** 0.

#### 7- Bilan actuel :

Depuis l'arrêt des séances en Décembre 97, l'état clinique du patient est stable. Il persiste cependant un déficit visuel de l'oeil gauche. Le patient n'a pas présenté jusqu'à ce jour de nouvelle poussée.

**Cotation de Kurtzke :** -fonction pyramidale:0 ; -fonction cérébelleuse:0 ; -fonction du tronc cérébral:0 ; -fonction sensitive:0 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:3; -fonction mentale:0; -autres fonctions:0 .

**Score EDSS :** 3.

**Index ambulatoire :** 0.

8- Tableau récapitulatif :

|                                                           | Evaluation lors<br>du diagnostic de<br>SEP | Evaluation lors<br>du bilan initial,<br>avant CMP    | Evaluation lors<br>du bilan final,<br>après CMP | Evaluation<br>d'après le bilan<br>actuel |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Forme clinique<br>de SEP                                  | Type B                                     | Type B                                               | Type B                                          | Type B                                   |
| Cotation de<br>Kurtzke<br>(PF : paramètre<br>fonctionnel) | -1 PF côté à 5                             | -1 PF côté à 5<br>-2 PF côtés à 2<br>-2 PF côtés à 1 | -1 PF côté à 3                                  | -1 PF côté à 3                           |
| Score EDSS                                                | 7,5                                        | 5                                                    | 3                                               | 3                                        |
| Index<br>ambulatoire                                      | 8                                          | 3                                                    | 0                                               | 0                                        |

9- Conclusion.

En dehors du trouble oculaire gauche dont l'étiologie reste incertaine, ce dossier montre d'une part l'amélioration nette des symptômes, et d'autre part la diminution de la fréquences des poussées (5 poussées en 4 ans entre 93 et 97, aucune nouvelle poussée depuis 2 ans).

**DOSSIER N° 4**

**PRESENTATION DU CAS CLINIQUE de**

**Monsieur L.G. Joseph**

**74 ans**

**Retraité de la marine marchande**

**DIAGNOSTIC DE LA MALADIE : en 1975, à l'âge de 50 ans.**

**BILAN INITIAL : Mai 1989.**

**BILAN FINAL : Juillet 1995.**

**BILAN ACTUEL : Avril 1999.**

1- Date de début des symptômes : en 1975, à l'âge de 50 ans.

2- Diagnostic et histoire de la maladie :

--> En 1975, l'apparition brutale de troubles de la marche avec déficit musculaire des 2 membres inférieurs et de troubles visuels a entraîné l'hospitalisation (Neurologie, Rennes) où le diagnostic de SEP a été posé. Le scanner réalisé alors était normal. La ponction lombaire a montré une sécrétion intrathécale d'immunoglobulines. Le patient a reçu alors plusieurs cures brèves de corticoïdes, entraînant une régression très modérée des symptômes. L'état clinique du patient s'est progressivement amélioré sur 2 ans.

**Cotation de Kurtzke des paramètres fonctionnels** : -fonction pyramidale:3 ; -fonction cérébelleuse:0 ; -fonction du tronc cérébral:0 ; -fonction sensitive:0 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:2 ; -fonction cérébrale (mentale):0 ; -autres fonctions:0.

**Score EDSS** : 3 .

**Index ambulatoire** : 2.

--> En 1979, une seconde poussée a été marquée par l'apparition isolée d'un déficit musculaire des membres inférieurs gênant la marche. Le patient a de nouveau reçu une corticothérapie.

--> En 1986, l'apparition d'une névralgie faciale a entraîné un nouveau bilan hospitalier (Neurologie, Lorient). Au décours de cet épisode, la récupération fonctionnelle n'a pas été complète, avec persistance des épisodes de névralgie faciale et d'un déficit moteur des membres inférieurs.

--> Le patient a été mis traité par immuno-suppresseurs (Imurel\*) au long cours entre 1978 et 1986, associé à une corticothérapie ponctuelle au moment des poussées.

### 3- Mode évolutif de la SEP :

L'évolution se fait par poussées successives plus ou moins régressives. Il s'agit d'un type B de SEP.

### 4- Bilan clinique initial avant magnétothérapie :

--> En Mai 1989, d'après l'interrogatoire du patient et les données de l'examen clinique de son médecin traitant, le patient présentait: des troubles moteurs avec fréquentes chutes et steppage; des troubles de l'équilibre et de la coordination avec une démarche ébrieuse et une imprécision des gestes, des troubles sphinctériens et des épisodes de névralgie faciale.

**Cotation de Kurtzke :** -fonction pyramidale:3 ; -fonction cérébelleuse:4 ; -fonction du tronc cérébral:0 ; -fonction sensitive:0 ; -transit intestinal et fonction urinaire:2 ; -fonction visuelle:0; -fonction mentale:0 ; -autres fonctions:1 (névralgies).

**Score EDSS :** 4.

**Index ambulatoire :** 3 .

### 5- Modalités du traitement par champs magnétiques pulsés :

\*Début: en Mai 1989.

\*Mode d'exposition: les émetteurs ont initialement été placés au niveau du crâne selon la méthode Sandyk pendant 2 ans, n'apportant qu'un bénéfice modeste. Puis à partir de 1991, la méthode Guseo a été utilisée (exposition au niveau des chevilles). Le patient a rapidement noté une nette amélioration de la marche avec récupération rapide de la flexion dorsale



des pieds.

\*Durée des séances: 2 heures.

\*Fréquence des séances: 1 à 2 par semaine, le patient ne pouvant se libérer davantage, pour raisons personnelles.

\*Répartition des séances: 195 séances sur 6 ans soit :

-37 séances en 89.

-41 séances en 90.

-32 séances en 91.

-33 séances en 92.

-52 séances entre 93 et 95.

#### 6- Bilan final après magnétothérapie :

L'amélioration a été estimée à 80 % par le patient avec nette amélioration des troubles moteurs et des troubles de l'équilibre, disparition des troubles sphinctériens et des névralgies faciales. Le patient a pu reprendre ses activités sportives, avec possibilités de randonner 12 km par jour (en montagne).

**Cotation de Kurtzke :** -fonction pyramidale:1 ; -fonction cérébelleuse:1 ; -fonction du tronc cérébral:0 ; -fonction sensitive:0 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:0 ; -fonction mentale:0 ; -autres fonctions:0 .

**Score EDSS :** 1,5.

**Index ambulatoire :** 0.

### 7- Bilan actuel :

L'état clinique est stable depuis 1995. Il n'a présenté aucune nouvelle poussée. Il a pu poursuivre normalement ses activités sportives, et part en voyage à l'étranger 2 à 3 fois par an.

**Cotation de Kurtzke :** -fonction pyramidale:1 ; -fonction cérébelleuse:1 ; -fonction du tronc cérébral:0 ; -fonction sensitive:0 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:0; -fonction mentale:0 ; -autres fonctions:0 .

**Score EDSS :** 1,5.

**Index ambulatoire :** 0.

### 8- Tableau récapitulatif :

|                                                           | Evaluation lors<br>du diagnostic de<br>SEP | Evaluation lors<br>du bilan initial,<br>avant CMP                    | Evaluation lors<br>du bilan final,<br>après CMP | Evaluation<br>d'après le bilan<br>actuel |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Forme clinique<br>de SEP                                  | Type B                                     | Type B                                                               | Type B                                          | Type B                                   |
| Cotation de<br>Kurtzke<br>(PF : paramètre<br>fonctionnel) | -1 PF côté à 3<br>-1 PF côté à 2           | -1 PF côté à 4<br>-1 PF côté à 3<br>-1 PF côté à 2<br>-1 PF côté à 1 | -2 PF côtés à 1                                 | -2 PF côtés à 1                          |
| Score EDSS                                                | 3                                          | 4                                                                    | 1,5                                             | 1,5                                      |
| Index<br>ambulatoire                                      | 2                                          | 3                                                                    | 0                                               | 0                                        |

### 9- Conclusion.

Dans ce dossier, on peut constater une amélioration des symptômes, une très nette régression du handicap fonctionnel ne gênant plus la vie courante et les activités sportives. De plus, cette amélioration est stable dans le temps puisque le patient n'a pas présenté de nouvelle poussée depuis 4 ans.

**DOSSIER N° 5**

**PRESENTATION DU CAS CLINIQUE de**

**Monsieur L.B. Gilles**

**40 ans**

**Inspecteur des Impôts**

**DIAGNOSTIC DE LA MALADIE : Avril 1983, à l'âge de 23 ans.**

**BILAN INITIAL : Septembre 1998.**

**BILAN FINAL : Avril 1999.**

**BILAN ACTUEL : Avril 1999.**

1- Date de début des symptômes : en Avril 1983, à l'âge de 23 ans.

## 2- Diagnostic et histoire de la maladie :

--> En Février 1983, l'apparition progressive de troubles sensitifs avec dysesthésies des membres inférieurs et du tronc, et de troubles de la coordination des membres supérieurs a entraîné l'hospitalisation du patient (Neurologie, Clermont-Ferrand). Le diagnostic de SEP a été fortement soupçonné malgré la normalité des examens complémentaires (ponction lombaire, scanner, fond d'oeil, PEV).

--> En Mai 1983, le patient a été à nouveau hospitalisé (Neurologie, Rennes) devant la persistance des troubles sensitifs et de la coordination (malgré une corticothérapie orale à fortes doses pendant plusieurs semaines), et l'apparition d'un signe de Lhermitte, et d'un nystagmus. L'examen neurologique retrouvait alors des troubles sensitifs profonds des 4 membres, une ataxie des membres supérieurs et un nystagmus horizontal. Les examens complémentaires étaient normaux (scanner, PES) en dehors de la ponction lombaire montrant une hypercytose à 7 et une sécrétion intrathécale d'IgG à la limite supérieure de la normale. Une cure de corticoïdes a permis une amélioration transitoire des troubles.

**Cotation de Kurtzke des paramètres fonctionnels :** -fonction pyramidale:0 ; -fonction cérébelleuse:3 ; -fonction du tronc cérébral:2 ; -fonction sensitive:3 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:0 ; -fonction cérébrale (mentale):0 ; -autres fonctions:0.

**Score EDSS :** 3 .

**Index ambulatoire :** 0.

--> En Janvier 84: une nouvelle hospitalisation (Neurologie, Rennes) a confirmé le diagnostic.

Cette troisième poussée s'était manifestée par :

- une récurrence des troubles sensitifs des 4 membres et du tronc avec impression de peau cartonnée,

- une impression de béance anale,

- l'apparition d'un flou visuel de l'oeil droit avec diplopie de fatigue,

- une faiblesse musculaire à l'écriture.

Lors de l'hospitalisation, l'examen ophtalmologique a montré une ébauche de scotome dans le cadran nasal inférieur gauche. Les PEV ont retrouvé un allongement de la latence de l'oeil gauche. La ponction lombaire a montré une hypercytose (à 41 éléments/mm<sup>3</sup>) avec sécrétion intrathécale franche d'IgG.

--> Entre 1984 et 1990, le patient a présenté de nombreuses poussées (2 à 3 poussées par an):

- se manifestant variablement par des troubles sensitifs, des troubles visuels (baisse de l'acuité visuelle d'un oeil, diplopie), des déficits moteurs (paraparésie), un nystagmus, des troubles cérébelleux avec ataxie des membres,

- poussées confirmées par des anomalies des examens complémentaires: allongement des latences des PEV, PEA et PES, anomalies de l'examen ophtalmologique (diplopie, scotome) et de la ponction lombaire,

- poussées régressives en quelques mois.

Le patient a été, à chaque poussée, traité par une corticothérapie. Entre Juillet 1987 et Juin 1988, le patient a été mis sous immuno-suppresseurs (Imurel\*) au long cours. Ce traitement n'a pas modifié le rythme des poussées.

--> En Mai 1990: une IRM encéphalique a montré de nombreuses plages d'hypersignal péri-ventriculaires, disséminées au niveau de l'ensemble de la substance blanche péri-ventriculaire et

au niveau des pédoncules cérébelleux.

--> Le patient a repris en Mai 1991 le traitement immuno-suppresseur par Imurel\* qui a été à nouveau stoppé en 94, devant son inefficacité dans la fréquence et l'intensité des poussées.

--> A partir de Juin 91, les poussées se sont succédées selon le même rythme mais celles-ci sont devenues de moins en moins régressives avec apparition d'un handicap fonctionnel progressif.

---> Plus récemment, en 1997, le patient a débuté un traitement par interféron (Avonex\*) qu'il a stoppé en Août 1998.

### 3- Mode évolutif de la SEP :

Le patient a présenté une quinzaine de poussées en 12 ans d'évolution. Il s'agit d'une forme rémittente à rechutes plus ou moins régressives, soit un type B de SEP.

### 4- Bilan clinique initial avant magnétothérapie :

Le patient présentait en Novembre 1998, avant le début du traitement par CMP:

- des troubles moteurs avec difficultés à la marche nécessitant une aide (canne), syndrome pyramidal des membres inférieurs, spasticité prédominante au membre inférieur droit, clonus des 2 pieds,

- démarche ataxique avec difficultés importantes en terrain accidenté, vertiges,

- troubles proprioceptifs des membres inférieurs,

**Cotation de Kurtzke :** -fonction pyramidale:4 ; -fonction cérébelleuse:4 ; -fonction du tronc cérébral:1 ; -fonction sensitive:3 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:0 ; -fonction mentale:0 ; -autres fonctions:0.

**Score EDSS :** 6.

**Index ambulatoire :** 4.

#### 5- Modalités du traitement par champs magnétiques pulsés :

\*Début: en Novembre 1998.

\*Mode d'exposition: les émetteurs ont été placés au niveau des chevilles selon la méthode Guseo.

\*Durée des séances: 2 heures.

\*Fréquence des séances: 2 par semaine.

\*Répartition des séances: 71 séances sur 6 mois soit :

-32 séances en 1998.

-39 séances en 1999 (jusqu'en Avril).

#### 6- Bilan actuel :

Il est difficile d'estimer le bénéfice des séances de magnétothérapie après seulement 6 mois de traitement. Le patient a cependant noté une amélioration de la spasticité des membres inférieurs et des troubles de la marche. Il est actuellement capable de se déplacer sans l'aide d'une canne. De plus, le patient a insisté particulièrement sur le caractère relaxant et détendant des séances de CMP.

**Cotation de Kurtzke :** -fonction pyramidale:3 ; -fonction cérébelleuse:4 ; -fonction du tronc cérébral:1 ; -fonction sensitive:3 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:0; -fonction mentale:0 ; -autres fonctions:0 .

**Score EDSS :** 5,5.

**Index ambulatoire :** 3.

#### 7- Tableau récapitulatif :

|                                                           | Evaluation lors<br>du diagnostic de<br>SEP | Evaluation lors<br>du bilan initial,<br>avant CMP    | Evaluation<br>d'après le bilan<br>actuel            |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Forme clinique<br>de SEP                                  | Type B                                     | Type B                                               | Type B                                              |
| Cotation de<br>Kurtzke<br>(PF : paramètre<br>fonctionnel) | -2 PF côtés à 3<br>-1 PF côté à 1          | -2 PF côtés à 4<br>-1 PF côté à 3<br>-2 PF côtés à 1 | -1 PF côté à 4<br>-2 PF côtés à 3<br>-1 PF côté à 1 |
| Score EDSS                                                | 3                                          | 6                                                    | 5,5                                                 |
| Index<br>ambulatoire                                      | 0                                          | 4                                                    | 3                                                   |

#### 8- Conclusion.

Malgré le faible recul qui existe dans ce cas, les résultats semblent prometteurs d'autant plus que le patient semble motivé par ce traitement. Depuis 6 mois, le patient n'a pas présenté de nouvelle poussée.



**DOSSIER N° 6**

**PRESENTATION DU CAS CLINIQUE de**

**Madame D. Micheline**

**45 ans**

**Secrétaire**

**DIAGNOSTIC DE LA MALADIE : Mai 1974, à l'âge de 20 ans.**

**BILAN INITIAL : Mai 1989.**

**BILAN FINAL : Avril 1996.**

**BILAN ACTUEL : Avril 1999.**

1- Date de début des symptômes : en Mai 1974, à l'âge de 20 ans.

2- Diagnostic et histoire de la maladie :

--> La maladie a débuté en Mai 1974 par des troubles visuels avec diminution de l'acuité visuelle de oeil droit, des troubles sensitifs à type de paresthésies des membres, des troubles de l'équilibre et de la coordination (démarche ébrieuse), une dysarthrie et des névralgies faciales. La patiente a été hospitalisée lors de ce premier épisode (Neurologie, Vannes). Elle a reçu une corticothérapie parentérale brève, n'entraînant pas d'amélioration notable.

**Cotation de Kurtzke des paramètres fonctionnels** : -fonction pyramidale:0 ; -fonction cérébelleuse:5 ; -fonction du tronc cérébral:4 ; -fonction sensitive:1 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:3 ; -fonction cérébrale (mentale):0 ; -autres fonctions:1 (névralgies).

**Score EDSS** : 5 .

**Index ambulatoire** : 3.

--> Les symptômes marquant cette première poussée ont régressé progressivement en 3 ans. Cependant, il persistait des troubles sensitifs des membres inférieurs modérés et peu gênants.

--> En Janvier 1979, une seconde poussée a été marquée par des troubles moteurs avec paraplégie spasmodique, des troubles cérébelleux avec vertiges et troubles de la coordination, associés à une récurrence des névralgies faciales et une recrudescence des troubles sensitifs paresthésiques. Le déficit moteur prédominait à droite et touchait également le membre supérieur.

Un bilan hospitalier a été fait. Le scanner crânien était normal. La ponction lombaire retrouvait une hypercytose à 8 avec sécrétion locale oligoclonale d'IgG. Le fond d'oeil montrait une pâleur du segment temporal de la papille des 2 côtés.

--> Entre 1980 et 1989, la patiente a présenté 4 nouvelles poussées se manifestant à chaque fois par des troubles moteurs et sensitifs des membres inférieurs, des troubles de l'équilibre et de la coordination, des névralgies faciales. Les poussées ont été de moins en moins régressives avec persistance d'un déficit entre les épisodes aigus. De plus, une fatigabilité à l'effort est apparue progressivement sur plusieurs années.

### 3- Mode évolutif de la SEP :

L'évolution se fait selon un mode de poussées initialement régressives, puis sans récupération complète. Il s'agit donc d'un type B de SEP.

### 4- Bilan clinique initial avant magnétothérapie :

En Mai 1989, après 15 ans d'évolution de la maladie, la patiente présentait:

- des troubles moteurs avec marche limitée à 200m, nécessitant l'aide d'une canne,
- des troubles de l'équilibre et de la coordination avec vertiges, instabilité à la marche, tremblement intentionnel, démarche ébrieuse,
- des troubles sensitifs à type de paresthésies diffuses,
- des névralgies faciales,
- une anxiété importante avec syndrome dépressif débutant.

L'IRM réalisée en Mai 1989 retrouvait quelques hypersignaux dans la substance blanche en région péri-ventriculaire.

**Cotation de Kurtzke :** -fonction pyramidale:3 ; -fonction cérébelleuse:5 ; -fonction du tronc cérébral:0 ; -fonction sensitive:1 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:0 ; -fonction mentale:1 ; -autres fonctions:1 (névralgies).

**Score EDSS :** 6.

#### **Index ambulatoire : 4.**

##### **5- Modalités du traitement par champs magnétiques pulsés :**

**\*Début: Mai 1989.**

**\*Mode d'exposition:** la méthode Sandyk avec application des émetteurs au niveau du crâne a été adoptée. Un premier essai selon la méthode Guseo n'avait apporté aucun bénéfice.

**\*Durée des séances: 2 heures.**

**\*Fréquence des séances:** 1 à 2 par semaine seulement, la patiente ne pouvant se déplacer plus souvent. Parfois, même, les séances ont été encore plus espacées (1 à 2 par mois).

**\*Répartition des séances: 360 séances sur 8 ans soit :**

-56 séances en 1989.

-49 séances en 1990.

-45 séances en 1991.

-30 séances seulement en 92.

-40 séances en 93.

-40 séances en 94.

-30 séances en 95.

-50 séances en 96.

-20 séances en 1997.

##### **6- Bilan final après magnétothérapie :**

En Avril 1993, soit après 190 séances en 4 ans, l'amélioration a été estimée à 60 % par la patiente. L'examen clinique pratiqué à cette époque par son médecin traitant notait:

-une nette amélioration des troubles de la marche avec possibilité de marche

supérieure à 1 km, sans l'aide d'une canne, marche plus rapide (diminution du temps de parcours),

-une régression des troubles de l'équilibre et de la coordination (écriture normale),

-une régression des troubles sensitifs,

-une disparition des névralgies faciales et des troubles de l'humeur.

La patiente a ainsi pu reprendre ses activités habituelles et notamment son travail de secrétaire, dès 1993.

**Cotation de Kurtzke :** -fonction pyramidale:2 ; -fonction cérébelleuse:1 ; -fonction du tronc cérébral:0 ; -fonction sensitive:0 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:0 ; -fonction mentale:0 ; -autres fonctions:0 .

**Score EDSS :** 2.

**Index ambulatoire :** 1-2.

#### 7- Bilan actuel :

Après interrogatoire de la patiente et examen clinique de son médecin traitant, l'état neurologique de cette patiente reste stable depuis 6 ans. Elle n'a pas présenté de nouvelles poussées, le handicap fonctionnel minimal persistant n'a pas évolué. La marche se fait sans canne, les troubles de l'équilibre sont rares et transitoires.

Elle a pu poursuivre ses activités professionnelles et extra-professionnelles sans problèmes (conduite de voiture, promenades, voyages).

**Cotation de Kurtzke :** -fonction pyramidale:2 ; -fonction cérébelleuse:1 ; -fonction du tronc cérébral:0 ; -fonction sensitive:0 ; -transit intestinal et fonction urinaire:0 ; -fonction visuelle:0 ; -fonction mentale:0 ; -autres fonctions:0.

**Score EDSS :** 2.

**Index ambulatoire :** 1-2.

#### 8- Tableau récapitulatif :

|                                                           | Evaluation lors<br>du diagnostic de<br>SEP                            | Evaluation lors<br>du bilan initial,<br>avant CMP   | Evaluation lors<br>du bilan final,<br>après CMP | Evaluation<br>d'après le bilan<br>actuel |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Forme clinique<br>de SEP                                  | Type B                                                                | Type B                                              | Type B                                          | Type B                                   |
| Cotation de<br>Kurtzke<br>(PF : paramètre<br>fonctionnel) | -1 PF côté à 5<br>-1 PF côté à 4<br>-1 PF côté à 3<br>-2 PF côtés à 1 | -1 PF côté à 5<br>-1 PF côté à 3<br>-3 PF côtés à 1 | -1 PF côté à 2<br>-1 PF côté à 1                | -1 PF côté à 2<br>-1 PF côté à 1         |
| Score EDSS                                                | 5                                                                     | 6                                                   | 2                                               | 2                                        |
| Index<br>ambulatoire                                      | 3                                                                     | 4                                                   | 1-2                                             | 1-2                                      |

#### 9- Conclusion.

Ce dossier permet de constater une amélioration des symptômes cliniques après traitement par champs magnétiques pulsés. Mais il faut cependant noter que la patiente n'a pas toujours été très rigoureuse dans le suivi du traitement. De plus, il semble y avoir une stabilisation du handicap fonctionnel mais également dans l'évolution de la maladie, puisque la patiente n'a pas présenté de nouvelle poussée depuis presque 10 ans.

**DOSSIER N° 7**

**PRESENTATION DU CAS CLINIQUE de**

**Madame C. Josiane**

**61 ans**

**Mère au foyer**

**DIAGNOSTIC DE LA MALADIE : 1977, à l'âge de 39 ans.**

**BILAN INITIAL : Février 1993.**

**BILAN FINAL : Août 1993.**

**BILAN ACTUEL : Avril 1999.**

1- Date de début des symptômes : en 1977, à l'âge de 39 ans.

**2- Diagnostic et histoire de la maladie :**

--> En 1977, les premiers symptômes de la maladie ont été marqués par l'apparition progressive de troubles de la marche avec déficit musculaire et spasticité des membres inférieurs, de troubles de l'équilibre, de troubles sphinctériens et de crises douloureuses paroxystiques (crises toniques). Le diagnostic de SEP a été posé au cours de l'hospitalisation lors de cette première poussée (Neurologie, Toulon). La patiente a reçu une corticothérapie parentérale. Les symptômes se sont progressivement améliorés en plusieurs mois.

**Cotation de Kurtzke des paramètres fonctionnels :** -fonction pyramidale:4 ; -fonction cérébelleuse:2 ; -fonction du tronc cérébral:0 ; -fonction sensitive:0 ; -transit intestinal et fonction urinaire:2 ; -fonction visuelle:0 ; -fonction cérébrale (mentale):0 ; -autres fonctions:1 (crises toniques).

**Score EDSS :** 4 .

**Index ambulatoire :** 3.

--> En 1986, une seconde poussée de la maladie marquée par des troubles importants de la marche avec troubles de l'équilibre et troubles sphinctériens a entraîné une autre hospitalisation à Toulon, et confirmé le diagnostic. La régression des symptômes a été partielle avec persistance d'un déficit musculaire des membres inférieurs.

--> Entre 1987 et 1992, les troubles moteurs se sont progressivement aggravés sans véritables poussées, accompagnés de l'apparition insidieuse de troubles sphinctériens et de l'équilibre.



### 3- Mode évolutif de la SEP :

Il s'agit d'un type A de SEP, marquée initialement par des poussées nettes, puis secondairement par une évolution sur un mode plus progressif.

### 4- Bilan clinique initial avant magnétothérapie :

En Février 1993, avant le début de la magnétothérapie, l'examen clinique de la patiente retrouvait:

- un déficit moteur majeur de l'hémicorps gauche avec marche impossible, mobilité très réduite du membre supérieur gauche,
- des troubles importants de la coordination, tremblement intentionnel marqué, écriture très difficile,
- des troubles sphinctériens avec mictions impérieuses fréquentes (toutes les 2 heures),
- des troubles de la déglutition avec fausses routes fréquentes, plus marquées pour les liquides,
- un syndrome dépressif marqué.

**Cotation de Kurtzke :** -fonction pyramidale:5 ; -fonction cérébelleuse:4 ; -fonction du tronc cérébral:4 ; -fonction sensitive:0 ; -transit intestinal et fonction urinaire:2 ; -fonction visuelle:0 ; -fonction mentale:1 ; -autres fonctions:0.

**Score EDSS :** 8,5.

**Index ambulatoire :** 9.

### 5- Modalités du traitement par champs magnétiques pulsés :

\*Début: en Février 1993.

\*Mode d'exposition: application des émetteurs au niveau du crâne selon la méthode Sandyk.

\*Durée des séances: 2 heures.

\*Fréquence des séances: 2 par semaine.

\*Répartition des séances: 37 séances en 5 mois soit:

-20 séances entre Février et Avril 93.

-17 séances entre Mai et Juillet 93.

Les séances ont dû être interrompues après seulement 5 mois de traitement pour cause de déménagement vers le Sud de la France.

#### 6- Bilan final après magnétothérapie :

Dans ce cas, le bilan clinique a été fait après les 5 mois de traitement, en Juillet 93.

L'examen clinique retrouvait alors:

-une régression du déficit moteur avec récupération de la flexion-extension volontaire du membre supérieur gauche, possibilité de tenir debout seule sans aide (mais marche seule, sans aide non encore récupérée à ce stade du traitement), écriture normale,

-une amélioration des troubles urinaires (avec mictions impérieuses toutes les 6 heures),

-une disparition des troubles de la déglutition,

-une disparition du tremblement intentionnel,

-une régression totale du syndrome dépressif.

**Cotation de Kurtzke :** -fonction pyramidale:3 ; -fonction cérébelleuse:0 ; -fonction du tronc cérébral:0 ; -fonction sensitive:0 ; -transit intestinal et fonction urinaire:1 ; -fonction visuelle:0 ; -fonction mentale:0 ; -autres fonctions:0 .

**Score EDSS :** 7.

**Index ambulatoire :** 7.

#### 7- Bilan actuel :

Il n'a malheureusement pas pu être réalisé car il a été impossible de retrouver "la trace" de cette patiente.

#### 8- Tableau récapitulatif :

|                                                           | Evaluation lors<br>du diagnostic de<br>SEP          | Evaluation lors<br>du bilan initial,<br>avant CMP                     | Evaluation lors<br>du bilan final,<br>après CMP | Evaluation<br>d'après le bilan<br>actuel |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Forme clinique<br>de SEP                                  | Type A                                              | Type A                                                                | Type A                                          | Type A                                   |
| Cotation de<br>Kurtzke<br>(PF : paramètre<br>fonctionnel) | -1 PF côté à 4<br>-2 PF côtés à 2<br>-1 PF côté à 1 | -1 PF côté à 5<br>-2 PF côtés à 4<br>-1 PF côté à 2<br>-1 PF côté à 1 | -1 PF côté à 3<br>-1 PF côté à 1                | ?                                        |
| Score EDSS                                                | 4                                                   | 8,5                                                                   | 7                                               | ?                                        |
| Index<br>ambulatoire                                      | 3                                                   | 9                                                                     | 7                                               | ?                                        |

#### 9- Conclusion.

Bien que ce dossier soit resté incomplet, il montre cependant une nette amélioration des symptômes cliniques après 5 mois de traitement par CMP. La récupération fonctionnelle du handicap n'était certes pas totale, mais le traitement a été très court...

## **C- Conclusion des dossiers cliniques.**

--> De l'étude de ces 7 dossiers cliniques, on peut conclure plusieurs choses :

- Le traitement par champs magnétiques pulsés permet une régression des symptômes.

- La récupération fonctionnelle du handicap peut être objectivée par le score EDSS et l'index ambulateur. Cependant, elle nécessite un respect des protocoles de traitements établis (temps, nombre de séances). Ainsi, la récupération sera meilleure si le patient suit ces consignes, et moins percutante en cas de non respect (c'est le cas par exemple du dossier 6).

- Le traitement est efficace quelle que soit la forme clinique de SEP.

- La récupération est stable dans le temps pour 5 patients sur 7 (1 patiente ayant quitté la région n'a pas pu être suivie, et 1 patient venant de débiter le traitement).

- Le traitement semble modifier le cours évolutif de la maladie.

--> De plus, les résultats obtenus chez ces 7 patients sont conformes aux données de la littérature.

--> D'autre part, même s'il n'y a pas eu de rapport économique fait pour chaque patient, il est fortement probable que la magnétothérapie reste une voie thérapeutique peu onéreuse. En effet, les séances sont cotées comme un acte de kinésithérapie, et sont très certainement moins chères que toutes les nouvelles thérapies actuellement à l'essai dans la SEP (interférons, immunoglobulines,...). En stabilisant l'évolution de la maladie, elle permet de plus d'éviter des hospitalisations récurrentes.

# CONCLUSION

A travers ce travail, l'utilisation des champs magnétiques apparaît comme une nouvelle voie thérapeutique intéressante dans la sclérose en plaques. En effet, celle-ci permet une amélioration des symptômes de la maladie, même si, par prudence, les auteurs ne parlent pas de guérison, il y a stabilisation voire rémission à long terme de la maladie.

Les quelques cas cliniques présentés dans cette thèse montrent des résultats en accord avec les données de la littérature.

Néanmoins, la magnétothérapie est une thérapeutique astreignante, elle nécessite des patients motivés pour venir plusieurs fois par semaine chez le kinésithérapeute, pour des séances longues et nombreuses. Ainsi, elle connaît une certaine réticence des patients, ceux-ci étant souvent demandeurs de traitements brefs et non contraignants...

Or, il n'existe actuellement aucun traitement spécifique efficace dans la sclérose en plaques; les seuls traitements apportant une aide au patient sont symptomatiques et ont un champ d'action limité. De plus, certains d'entre eux (actuellement en cours d'essai) se révèlent parfois dangereux.

A l'opposé, la magnétothérapie reste une méthode thérapeutique non invasive et sans danger. Elle peut ainsi permettre une alternative en cas d'échecs d'autres traitements plus conventionnels ou lorsque ceux-ci sont contre-indiqués.

De même, la magnétothérapie apporte un bénéfice certain dans de nombreuses autres pathologies, comme en rhumatologie, en pneumologie, en pédiatrie.

Alors pourquoi reste-t-elle aussi confidentielle ?

Elle provoque, il est vrai, beaucoup de septicisme probablement parce qu'elle est mal connue. On a souvent tendance à confondre la magnétothérapie scientifique décrite ici, avec les principes de magnétothérapie ésotérique. De plus, les praticiens restent très réservés, ayant peur des éventuels effets néfastes des champs électromagnétiques. Ne dit-on pas que les lignes haute tension augmentent les risques de cancer ? Malgré de nombreuses études, cette croyance n'a jamais été scientifiquement prouvée et, comme nous l'avons vu, aucun effet cancérigène de la magnétothérapie n'a été démontré expérimentalement.

De plus, la magnétothérapie est basée sur un concept différent des modes classiques de raisonnement en thérapeutique : *"Les champs magnétiques agissent sur les systèmes déficients et tendent à les ramener à leur fonctionnement optimal"*. Ceci est loin des apprentissages classiques où, dans bien des cas, en dehors de la chirurgie, la seule alternative thérapeutique envisagée est le remède chimique, avec une tendance à négliger les autres possibilités thérapeutiques.

En outre, dans notre société où le médicament a pris un essor parfois démesuré, à une époque où le coût de la santé devient préoccupant, la magnétothérapie peut être une voie dans la maîtrise des dépenses.

NOM et Prénom : POIRIER Anne

TITRE DE LA THESE

La thérapie par champs magnétiques  
pulsés dans la sclérose en plaques : à  
propos de 7 observations

RENNES, le 25 Mai 1999

Le Président de Thèse

26 MAI 1999

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université

P. NAVATTE



# BIBLIOGRAPHIE

## BIBLIOGRAPHIE CHAPITRE II : GENERALITES

- 1) Kurtzke JF. Geographic distribution of multiple sclerosis: An update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol Scand.* 1980; 62:65-80.
- 2) Lion J, Mathé JF. *La sclérose en plaques: mieux comprendre au quotidien.* Ed Simep. 1985: 27-29.
- 3) Delasnerie-Lauprêtre N, Alperovitch A. Epidémiologie de la sclérose en plaques. *Rev Prat.* 1991; 41(20): 1884-87.
- 4) Schuller E. *La sclérose en plaques.* Ed Hermann, des Sciences et des Arts. 1993: 73-77.
- 5) Kurtzke JF, Delasnerie-Lauprêtre N. Reflection on the geographic distribution of multiple sclerosis in France. *Acta Neurol Scand.* 1996; 93:110-7.
- 6) Rosati G, Aiello I, Pirastru MI, et al. Epidemiology of multiple sclerosis in Northwestern Sardinia: further evidence for higher frequency in Sardinians compared to other Italians. *Neuroepidemiology.* 1996; 15: 10-9.
- 7) Benedikt J, Magnusson H, Guomundsson G. Multiple sclerosis in Iceland, with observations on the alleged epidemic in Feroe Islands. *Ann neurol.* 1994; 36: S175-9.
- 8) Caen-Lyon O, Clanet M. *La sclérose en plaques.* Ed John Libbey- Eurotext. 1997: 17-29.
- 9) Poser CM. Viking voyages: the origin of multiple sclerosis ? An essay in medical history. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1995; 161: S11-22.
- 10) Hammond SR, McLeod JG, Macaskill P. Multiple sclerosis in Australia: socio economic factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996; 61: 311-3.
- 11) Bates D, Cartledge NF, French JM, et al. A double blind controlled trial of long chain n-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989; 52: 18-22.
- 12) Manley P. Diet in multiple sclerosis. *Practitioner.* 1994; 238: 358-63.
- 13) Muir CS, Staszewski J. Geographical epidemiology and migrant studies. *Biochem Mol Epidemiol Cancer.* 1986: 135-148.
- 14) Dean G, Elian M. Age at immigration to England of Asian and Caribbean immigrants and risk of developing multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997; 63: 565-8.

- 15) **Detels R.** Multiple sclerosis and age at migration. *Am J Epidemiol.* 1978; 108 :386-93.
- 16) **Landtblom AM, Flodin U, Karlsson M, Palhagen S.** Multiple sclerosis and exposure to solvents, ionizing radiation and animals. *Scand J Work environ Health.* 1993; 19: 399-404.
- 17) **Kurland LT.** Traumatism and multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994; 36 Suppl: S33-7.
- 18) **Martyn CN, Cruddas M, Compston DA.** Symptomatic Epstein-Barr Virus infection and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1993; 56: 167-8.
- 19) **Hilton DA, Love S, Fletcher A, Pringle JH.** Absence of Epstein-Barr Virus DNA in multiple sclerosis as assessed by in situ hybridation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994; 57: 975-6.
- 20) **Delasnerie-Lauprêtre N, Alperovitch A.** Childhood infections in multiple sclerosis: A study of North-African-born patients who migrated to France. *Neuroepidemiology.* 1990; 9: 118-23.
- 21) **Dean G, Bhigjee AI, Bill PL, et al.** Multiple sclerosis in black South Africans and Zimbabweans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994; 57: 1064-9.
- 22) **Sadovnick AD.** Genetic epidemiology of multiple sclerosis: a survey. *Ann Neurol.* 1994; 36 (S2): S194-203.
- 23) **Compston A, Kellar-Wood H, Wood N.** Multiple sclerosis. *Baillieres Clin Neurol.* 1994; 3: 353-71.
- 24) **Sommer N, Zipp F, Riosener M, Dichgans J.** Influence of genetic factors on multiple sclerosis. *Nervenarzt.* 1996; 67: 457-64.
- 25) **Grasso MG, Frontali M, Bernardi S, et al.** Multifactorial inheritance and recurrence risks of multiple sclerosis in Italian patients. *Neuroepidemiology.* 1989; 8: 300-7.
- 26) **Clanet M, Alperovitch A, Berr C, et al.** Epidemiologie de la sclérose en plaques. *Neuropsych.* 1987; 2: 361-6.
- 27) **Voskuhl RR, Goldstein AM, Simonis T, Davey RJ.** DR2/DQw1 inheritance and haplotype sharing in affected siblings from multiple sclerosis families. *Ann Neurol.* 1996; 39: 804-7.
- 28) **Berr C, Dugoujon JM, Clanet M, et al.** A possible new genetic marker associated with a severe course of multiple sclerosis, located on chromosome 2: Km. *N Engl J Med.* 1989; 320: 467.
- 29) **Prineas JW.** The neuropathology of multiple sclerosis. In: *Koetsier JC, Ed Handbook of clinical neurology, demyelinating diseases.* Paris: Elsevier Science Publishers BV. 1985; 3: 47.
- 30) **Raine CS.** The immunology of multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol.* 1994; 36: S61-S72.

- 31) Poirier J, Comité National de la Sclérose en Plaques. *Sclérose en plaques*. 1976: 32-39.
- 32) Shanmugam A, Tournier-Lasserre E. Physiopathologie de la sclérose en plaques: le rôle du système immunitaire. *Méd Thérap*. 1995; 1: 549-56.
- 33) Schuller E. La sclérose en plaques: une réparation aléatoire. *Ed Hermann, des Sciences et des Arts*. 1993: 96-8.
- 34) Raine CS, Wu E. Multiple sclerosis: remyelination in acute lesions. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1993; 52: 199-204.
- 35) Sriram S, Rodriguez M. Indictment of the microglia as the villain in multiple sclerosis. *Neurology*. 1997; 48: 464-69.
- 36) Cesaro P, Degos JD. Sclérose en plaques: de la lésion aux symptômes. *Rev Prat*. 1991; 41(20): 1893-97.
- 37) Wu E, Brosnan CF, Raine CS. SP-40,40 immunoreactivity in inflammatory CNS lesions displaying astrocyte/oligodendrocyte interactions. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1993; 52: 129-34.
- 38) Genetet B (coord). Immunologie. *Technique et Documentation. Centre National d'Enseignement à distance*. Ed Lavoisier. 1988: 5-52.
- 39) Fudenberg HH, Pink JRL. Immunogénétique fondamentale. *Abrégé. Ed Masson*. 1988: 64-148.
- 40) Le Tonturier P. Immunologie générale. *Abrégé (4e édition). Ed Masson*. 1993: 18-23, 36-128.
- 41) Calopa M, Bas J, Mestre M, et al. T cells subsets in multiple sclerosis: a serial study. *Acta Neurol Scand*. 1995; 92: 361-8.
- 42) Navikas V, He B, Link J, et al. Augmented expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  and lymphotoxin in mononuclear cells in multiple sclerosis and optic neuritis. *Brain*. 1996; 119 (Pt 1): 213-23.
- 43) Cannella B, Raine CS. The adhesion molecule and cytokine profile of multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 1995; 37: 424-35.
- 44) Battistini L, Fischer FR, Raine CS, Brosnan CF. CD1b is expressed in multiple sclerosis lesions. *J Neuroimmunol*. 1996; 67:145-51.
- 45) Confavreux C, Goudable B, Moreau T. Etiologie de la sclérose en plaques. *Rev Prat*. 1991; 41 (20): 1888-92.
- 46) Zeman AZ, Keir G, Luxton R, Thompson EJ. Serum oligoclonal IgG is a common and persistent finding in multiple sclerosis, and has a systemic source. *QJM*. 1996; 89:187-93.

- 47) Ben-Hur T, Abramsky O, River Y. The clinical significance of a single abnormal immunoglobulin band in cerebrospinal fluid electrophoresis. *J Neurol Sci.* 1996; 136: 159-61.
- 48) Zeman AZ, Kidd D, McLean BN, et al. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neuro Neurosurg Psychiatry.* 1996; 60: 27-30.
- 49) Chofflon M, Weiner HL, Morimoto C, Hafler DA. Decrease of suppressor inducer (CD4+ 2H4+) T cells in multiple sclerosis cerebrospinal fluid. *Ann Neurol.* 1989; 25: 494-9.
- 50) Hafler DA, Weiner HL. Multiple sclerosis: A CNS and systemic immune disease. *Immunol Today.* 1989; 10:104-7.
- 51) Waksman BH, Reynolds WE. Minireview: Multiple sclerosis as a disease of immune regulation. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1984; 175: 282-94.
- 52) Bongioanni P, Fioretti C, Meucci G. Susceptibility to multiple sclerosis and T-lymphocyte receptor genes. A synthetic review. *Minerva Med.* 1995; 86: 543-9.
- 53) Oksenberg JR, Sherritt M, Begovich AB, et al. T-cell receptor V $\alpha$  and C $\alpha$  alleles associated with multiple sclerosis and myasthenia gravis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989; 86: 988-92.
- 54) Beall SS, Concannon P, Charmley P, et al. The germline repertoire of T-cell receptor  $\beta$ -chain genes in patients with chronic progressive multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 1989; 21: 59-66.
- 55) Fugger L, Sandberg-Wolheim M, Morling N, et al. The germline repertoire of T-cell receptor  $\beta$ -chain genes in patients with relapsing/remitting multiple sclerosis or optic neuritis. *Immunogenetics.* 1990; 31: 275-7.
- 56) Battistini L, Selmaj K, Kowal C, et al. Multiple sclerosis: limited diversity of the V delta 2-J delta 3 T-cell receptor in chronic active lesions. *Ann Neurol.* 1995; 37: 198-203.
- 57) Oksenberg JR, Stuart S, Begovich AB, et al. Limited heterogeneity of rearranged T-cell receptor V $\alpha$  transcripts in brain of multiple sclerosis patients. *Nature.* 1990; 345: 344-6.
- 58) Gulcher JR, Vartanian T, Stefansson K. Is multiple sclerosis an autoimmune disease? *Clin Neurosci.* 1994; 2: 246-52.
- 59) Brosnan CF, Cannella B, Battistini L, Raine CS. Cytokine localization in multiple sclerosis lesions: correlation with adhesion molecule expression and reactive and nitrogen species. *Neurology.* 1995; 45: S16-21.
- 60) Raine CS. The Dale E. Mc Farlin Memorial Lecture: the immunology of the multiple sclerosis lesion. *Ann Neurol.* 1994; 36 (suppl): S61-72.

- 61) Poser CM. The pathogenesis of multiple sclerosis. Additional considerations. *J Neurol Sci.* 1993; 115 (suppl): S 3-15.
- 62) Claudio L, Raine CS, Brosnan CF. Evidence of persistent blood-brain-barrier abnormalities in chronic-progressive multiple sclerosis. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1995; 90: 228-38.
- 63) Béraud-Juven E. Sclérose en plaques et encéphalomyélite auto-immune expérimentale. *Rev Prat.* 1994; 44 (1): 69-74.
- 64) Cross AH, Tuohy VK, Raine CS. Development of reactivity to new myelin antigens during chronic relapsing auto-immune demyelination. *Cell Immunol.* 1993; 146: 261-9.
- 65) Cannella B, Aquino DA, Raine CS. MHC II expression in the CNS after long-term demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1995; 54: 521-30.
- 66) Wucherpfennig KW, Weiner H, Hafler D. T-cell recognition of myelin basic protein. *Immunol Today.* 1991; 12: 277-82.
- 67) Zamvil S, Steinman L. The T lymphocyte in experimental allergic encephalomyelitis. *Annu Rev Immunol.* 1990; 8: 579-621.
- 68) Skundric DS, Kim C, Tse HY, Raine CS. Homing of T-cells to the central nervous system throughout the course of relapsing experimental auto-immune encephalomyelitis in Thy-1 congenic mice. *J Neuroimmunol.* 1993; 46: 113-21.
- 69) Skundric DS, Huston K, Tse HY, Raine CS. Experimental allergic encephalomyelitis. T cell trafficking to the central nervous system in a resistant Thy-1 congenic mouse strain. *Lab Invest.* 1994; 71: 671-9.
- 70) Cross AH, O'Mara T, Raine CS. Chronologic localization of myelin-reactive cells in the lesions of relapsing EAE: implications for the study of multiple sclerosis. *Neurology.* 1993; 43: 1028-33.
- 71) Cannella B, Cross AH, Raine CS. Anti-adhesion molecule therapy in experimental auto-immune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol.* 1993; 46: 43-55.
- 72) Racke MK, Critchfield JM, Quigley L, et al. Intravenous antigen administration as a therapy for auto-immune demyelinating disease. *Ann Neurol.* 1996; 39: 46-56.
- 73) Racke MK, Bonomo A, Scott DE, et al. Cytokine induced immune deviation as a therapy for inflammatory auto-immune disease. *J Exp Med.* 1994; 180: 1961-6.
- 74) Lider O, Reshef T, Béraud E, et al. Anti-idiotypic network induced by T-cell vaccination against experimental auto-immune encephalomyelitis. *Science.* 1988; 239: 181-3.
- 75) Vandenbark A, Hashim G, Offner H. Immunization with a synthetic T-cell receptor V-region peptide protects against experimental auto-immune encephalomyelitis. *Nature.* 1989; 541-4.

- 76) Racke MK, Quigley L, Cannella B, et al. Superantigen modulation of experimental allergic encephalomyelitis: activation of anergy determines outcome. *J Immunol.* 1994; 152: 2051-9.
- 77) Miller A, Lider O, Roberts A, et al. Suppressor T cells generated by oral tolerization to myelin basic protein suppress both in vitro and in vivo immune responses by the releases of transforming growth factor- $\beta$  after antigen- specific triggering. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89: 421-5.
- 78) Racke MK, Sriram S, Carlino J, et al. Long-term treatment of chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis by transforming growth factor-beta 2. *J Neuroimmunol.* 1993; 46: 175-83.
- 79) Rajan AJ, Cross AH, Raine CS, Diamond B. Multiple encephalitogenic peptides of myelin basic protein in A.CA mice. *Cell Immunol.* 1993; 147: 378-87.
- 80) Segal BM, Raine CS, McFarlin DE, et al. Experimental allergic encephalomyelitis induced by the peptide encoded by exon 2 of the MBP gene, a peptide implicated in remyelination. *J Neuroimmunol.* 1994; 51: 7-19.
- 81) Ota K, Matsui M, Milford EL, et al. T-cell recognition of an immunodominant myelin basic protein epitope in multiple sclerosis. *Nature.* 1990; 346: 183-7.
- 82) Ben-Nun A, Liblau RS, Cohen L, et al. Restricted T-cell receptor V $\beta$  usage by myelin basic protein-specific T-cell clones in multiple sclerosis: predominant genes vary in individuals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991; 88: 2466-70.
- 83) Bornstein M, Miller A, Slagle S, et al. A pilot trial of COP-1 an exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1987; 317: 408-14.
- 84) Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick DA, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med.* 1986; 315: 1638-42.
- 85) Sadovnick DA, Bulman DE, Ebers GC. Parent child concordance in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1991; 29: 252-55.
- 86) Lander ES, Schork NJ. Genetic dissection of complex traits. *Science.* 1994; 364: 2037-47.
- 87) Clanet M, Fontaine B, Vuillemin C, et le Réseau de Recherche sur la Susceptibilité génétique à la SEP. La susceptibilité génétique à la sclérose en plaques. *Rev Neurol.* 1996; 152 (3): 149-52.
- 88) Haines JL, Ter-Minassian M, Bazyk A, et al. A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatibility complex. *Nat Genet.* 1996; 13: 469-71.
- 89) Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature.* 1994; 371: 130-6.

- 90) Sawcer S, Jones HB, Feakes R, et al. A genome screen in multiple sclerosis reveals susceptibility loci on chromosome 6p21 and 17q22. *Nat Genet.* 1996; 13: 464-68.
- 91) Hillert J. Human leucocyte antigen studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994; 36: S15-S17.
- 92) Ebers GC, Sadovnick AD. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol.* 1994; 54: 1-17.
- 93) Hashimoto LL, Walter MW, Cox DW, Ebers GC. Immunoglobulin heavy chain variable region polymorphisms and multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol.* 1993; 44: 77-9.
- 94) Wood NW, Sawcer SJ, Kellar-Wood HF, et al. Susceptibility to multiple sclerosis and the immunoglobulin heavy chain variable region. *J Neurol.* 1995; 242: 677-82.
- 95) Roth MP, Nogueira L, Coppin H, et al. Tumor necrosis factor polymorphism in multiple sclerosis: no additional association independent and HLA. *J Neuroimmunol.* 1994; 51: 93-99.
- 96) Rose J, Gerken S, Lynch S, et al. Genetic susceptibility in familial multiple sclerosis not linked to the myelin basic protein gene. *Lancet.* 1993; 341: 1179-81.
- 97) Roth MP, Dolbois L, Borot N, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) gene polymorphisms and multiple sclerosis: no evidence of disease association with MOG. *J Neuroimmunol.* 1995; 61: 117-22.
- 98) Robertson N, Compton A. Surveying multiple sclerosis in the United Kingdom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995; 58: 2-6.
- 99) Norrby E, Link H, Olsson JE. Measles virus antibodies in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1974; 30: 285-92.
- 100) Jacobson S, Flerlage ML, Mc Farland HF. Impaired measles-virus-specific cytotoxic T-cell responses in multiple sclerosis. *J Exp Med.* 1985; 162: 839-50.
- 101) Wu E, Dickson DW, Jacobson S, Raine CS. Neuroaxonal dystrophy in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: neuropathologic and neuroimmunologic correlations. *Acta Neuropathol (Berl).* 1993; 86: 224-35.
- 102) Gessain A, Barin E, Vernant JC, et al. Antibodies to human T lymphotropic virus Type I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet.* 1985; 2: 407-10.
- 103) Koprowski H, De Freitas EC, Harper ME, et al. Multiple sclerosis and human T-cell lymphotropic retro-viruses. *Nature.* 1985; 318: 154-60.
- 104) Hauser SL, Aubert C, Burks JS, et al. Analysis of human T-lymphotropic virus sequences in multiple sclerosis tissue. *Nature.* 1986; 322: 176-8.



- 105) Perron H, Geny C, Laurent A, et al. Leptomeningeal cell line from multiple sclerosis with reverse transcriptase activity and viral particles. *Res Virol*. 1989; 140: 551-61.
- 106) Olsson T, Zhi WW, Höjeberg B, et al. Autoreactive T-lymphocytes in multiple sclerosis determined by antigen-induced secretion of interferon  $\gamma$ . *J Clin Invest*. 1990; 86: 981-85.
- 107) Oldstone MBA. Molecular mimicry and auto-immune disease. *Cell*. 1987; 50: 819-20.
- 108) Liblau R, Tournier-Lasserre E, Maciazek J, et al. T-cell response to myelin basic protein epitopes in multiple sclerosis patients and healthy subjects. *Eur J Immunol*. 1991; 21: 1391-5.
- 109) Brocke S, Veromaa T, Weissman IL, et al. Infection and multiple sclerosis: a possible role for superantigens? *Trends Microbiol*. 1994; 2: 250-4.
- 110) Trangott U, Scheinberg LC, Raine CS. On the presence of Ia-positive endothelial cells and astrocytes in multiple sclerosis lesions and its relevance to antigen presentation. *J Neuroimmunol*. 1985; 8: 1-14.
- 111) Rolak LA. The diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 1996; 14: 27-43.
- 112) Cambier J, Masson M, Dehen H. Neurologie. *Abrégé (7e édition)*. Ed Masson. 1994: 309-16.
- 113) Warner J, Lessel S. Neuro-ophtalmology of multiple sclerosis. *Clin Neurosci*. 1994; 2: 180-8.
- 114) Morrissey SP, Borruat FX, Miller DH, et al. Bilateral simultaneous optic neuropathy in adults: clinical, imaging, serological, and genetic studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; 58: 70-4.
- 115) Amarengo G, Bosc S, Boiteau F. Urologic complications of multiple sclerosis: 180 cases. *Presse Med*. 1996; 25: 1007-10.
- 116) Barak Y, Achiron A, Elizur A, et al. Sexual dysfunction in relapsing/remitting multiple sclerosis: magnetic resonance imaging, clinical and psychological correlates. *J Psychiatry Neurosci*. 1996; 21: 255-8.
- 117) Chia YW, Gill KP, Jameson JS, et al. Paradoxical puborectalis contraction is a feature of constipation in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996; 60: 31-5.
- 118) Schifferdecker M, Krahel A, Krekel NO. Psychoses in multiple sclerosis: a reevaluation. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1995; 63: 310-9.
- 119) Parientes CM, Orrù MG, Carpiello B, Rudas N. Multiple sclerosis and major depression resistant to treatment. Case of a patient with antidepressive therapy-induced mood disorder, associated with manic features. *Clin Ter*. 1995; 146: 449-52.

- 120) Münch J. Psychosomatic aspects of multiple sclerosis. *Ther Umsch.* 1995; 52: 142-5.
- 121) Rösche J, Mauch E, Kornhuber HH. Early cognitive impairment in multiple sclerosis detected by a screening with a vocabulary-test. *Acta Neurol (Napoli)*. 1994; 16: 249-54.
- 122) Chabolla DR, Moore JL, Westmoreland BF. Periodic lateralized epileptiform discharges in multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996; 98: 5-8.
- 123) Guthrie TC, Nelson DA. Influence of temperature changes on multiple sclerosis: critical review of mechanisms and research potential. *J Neurol Sci.* 1995; 129: 1-8.
- 124) Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994; 36 (suppl): S6-S11.
- 125) Edan G, Sabouraud O. Les formes bénignes de sclérose en plaques. *Rev Prat.* 1991; 41 (20): 1904-7.
- 126) Van Lieshout HB, Van Engelen BG, Sanders EA, Renier WO. Diagnosing multiple sclerosis in childhood. *Acta Neurol Scand.* 1993; 88: 339-43.
- 127) Visudhiphan P, Chiemchanya S, Santadusit S. Optic neuritis in children: recurrence and subsequent development of multiple sclerosis. *Pediatr Neurol.* 1995; 13: 293-5.
- 128) Wang PJ, Tseng CL, Young C, et al. Multiple sclerosis in children: clinical, neuroimaging, and neurophysiological correlations. *Acta Paediatr Sin.* 1995; 36: 93-100.
- 129) Lyon-Caen O, Izquierdo G, Marteau R, et al. Late onset multiple sclerosis: a clinical study of 16 pathologically proven cases. *Acta Neurol Scand.* 1985; 72: 56-60.
- 130) Hooze JP, Redekop WK. Multiple sclerosis with very late onset. *Neurology.* 1992; 42: 1907-10.
- 131) Vital A, Vital C, Delisle MB, et al. Pseudo-tumoral lesions of multiple sclerosis. *Ann Pathol.* 1995; 15: 142-6.
- 132) Kepes JJ. Large focal tumor-like demyelinating lesions of the brain: intermediate entity between multiple sclerosis and acute disseminated encephalomyelitis? A study of 31 patients. *Ann Neurol.* 1993; 33: 18-27.
- 133) Dalecky A, Pelletier J, Ali Cherif A, et al. Myélopathies aiguës du sujet jeune et sclérose en plaques: étude prospective de 20 cas. *Rev Neurol.* 1997; 10: 569-78.
- 134) Kesselring J, Miller DH, Robb SA, et al. Acute disseminated encephalomyelitis. MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. *Brain.* 1990; 113: 291-302.
- 135) Heinsen H, Lockemann U, Püschel K. Unsuspected (clinically silent) multiple sclerosis. Quantitative investigations in one autopsic case. *Int J Legal Med.* 1995; 107: 263-6.

- 136) Menage P, Leniez PE, Lyon-Caen O. Diagnostic de la sclérose en plaques. *Rev Prat.* 1991; 41 (20): 1898-1903.
- 137) Montreuil M, Derouesné C. Troubles intellectuels et thymiques dans la sclérose en plaques. *Rev Prat.* 1991; 41 (20): 1913-18.
- 138) Beer S, Rösler KM, Hess CW. Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities of reclassification according to the Poser committee criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995; 59: 152-9.
- 139) Paty DW. Magnetic resonance in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol Neurosurg.* 1993; 6: 202-8.
- 140) Gout O, Fontaine B, Lyon-Caen O. Diagnostic de la sclérose en plaques. *Med Thérap.* 1995; 1: 559-67.
- 141) Mehta RC, Pike GB, Enzmann DR. Improved detection of enhancing and nonenhancing lesions of multiple sclerosis with magnetization transfer. *AJNR AM J Neuroradiol.* 1995; 16: 1771-8.
- 142) Thorpe JW, Kidd D, Moseley IF, et al. Spinal MRI patients with suspected multiple sclerosis and negative brain MRI. *Brain.* 1996; 119 (Pt 3): 709-14.
- 143) Gonzalez CF, Swirsky-Sacchetti T, Mitchell D, et al. Distributional patterns of multiple sclerosis brain lesions. Magnetic resonance imaging-clinical correlation. *J Neuroimaging.* 1994; 4: 188-95.
- 144) Katz D, Taubenberger JK, Cannella B, et al. Correlation between magnetic resonance imaging findings and lesion development in chronic, active multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1993; 34: 661-9.
- 145) Gass A, Barker GJ, Kidd D, et al. Correlation of magnetization transfert ratio with clinical disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994; 36: 62-7.
- 146) Arnold DL, Riess GT, Matthews PH, et al. Use of proton magnetic resonance spectroscopy for monitoring disease progression in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1994; 36: 76-82.
- 147) Husked CA, Goodin DS, Hug JW, et al. Biochemical alterations in multiple sclerosis lesions and normal appearing white matter detected by in vivo  $^{31}\text{P}$  and  $^1\text{H}$  spectroscopic imaging. *Ann Neurol.* 1994; 36: 157-65.
- 148) Tas MW, Barkhol F, Van Walderveen MA, et al. The effects of gadolinium on the sensitivity and specificity of multiple sclerosis in the initial diagnosis of multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995; 16: 259-64.
- 149) Hume AL, Waxman SG. Evoked potentials in suspected multiple sclerosis: diagnosis value and prediction of clinical course. *J Neurol Sci.* 1988; 83: 191-210.

- 150) Cuypers MH, Dickson K, Pinkers AJ, et al. Discriminative power of visual evoked potential characteristics in multiple sclerosis. *Doc Ophthalmol*. 1995; 90: 247-57.
- 151) Delalande I, Thomas D, Forzy G, et al. Intérêt diagnostique des potentiels évoqués de latence moyenne (PEALM) dans la sclérose en plaques. *Neurophysiol Clin*. 1997; 27: 293-9.
- 152) Zaborski J, Fiszer U, Korlak J, et al. The application of immunoblotting micromethod for the detection of oligoclonal IgG in cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. 1996; 30: 17-27.
- 153) Sharief MK, Hentges R, Thompson EJ. The relationship of interleukin-2 and soluble interleukin-2 receptors to intrathecal immunoglobulin synthesis in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 1991; 32: 43-51.
- 154) Hauser SL, Doolittle TH, Lincoln R, et al. Cytokine accumulation in CSF in multiple sclerosis patients: frequent detection of interleukin-1 and tumor necrosis factor but not interleukin-6. *Neurology*. 1990; 40: 1735-39.
- 155) Adachi K, Kumamoto T, Araki S. Elevated soluble interleukin-2 receptor level in patients with active multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1990; 28: 687-91.
- 156) Bastianello S, Gasperini C, Ristori G, et al. Multiple sclerosis with negative cerebrospinal fluid. Magnetic resonance differential diagnosis. *Radiol Med (Torino)*. 1994; 88: 749-51.
- 157) Lee KH, Hashimoto SA, Hooge JP, et al. Magnetic resonance imaging of the head in the diagnosis of multiple sclerosis: a prospective 2-year follow-up with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*. 1991; 47: 657-60.
- 158) Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983; 13: 227-31.
- 159) Esiri M. Multiple (disseminated) sclerosis. In: *Esiri M, Ed Oppenheimer's diagnostic neuropathology*. Oxford: Blackwell. 1996: 257-68.
- 160) Fontaine B, Gout O, Lyon-Caen O. Les traitements de la sclérose en plaques. *Med Therap*. 1995; 1: 571-7.
- 161) Van Oosten BW, Truyen L, Barkhof F, Polman CH. Multiple sclerosis therapy: A practical guide. *Drugs*. 1995; 49: 200-12.
- 162) Lubetzki C, Dubard T, Stankoff B. Therapeutic perspectives in multiple sclerosis (editorial). *Presse Med*. 1996; 25: 964-6.
- 163) Confavreux C. Le traitement de la sclérose en plaques. *Rev Prat*. 1994; 44: 1643-8.

- 164) **Ellison GW, Myers LW, Mickey MR, et al.** A placebo-controlled, randomized, double-masked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology*. 1989; 39: 1018-26.
- 165) **British and Dutch Multiple Sclerosis Azathioprine Trial Group.** Double-masked trial of azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet*. 1988; 2: 179-83.
- 166) **Kappos L, Patzold V, Dommasch D, et al.** Cyclosporine versus azathioprine in the long-term treatment of multiple sclerosis. Results of the german multicenter study. *Ann Neurol*. 1988; 23: 56-63.
- 167) **The Multiple Sclerosis Group.** Efficacy and toxicity of ciclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Ann Neurol*. 1990; 27: 591-605.
- 168) **Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, et al.** Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: a profile of adverse effects. *Neurology*. 1993; 43: 910-8.
- 169) **Goodkin DE, Rudick RA, Vanderbrug-Medendorp S, et al.** Low-dose (7,5mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1995; 37: 30-40.
- 170) **Grieb P, Stelmasiak Z, Zolski J, et al.** Effects of repeated treatments with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in blood counts in multiple sclerosis patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1995; 43: 323-7.
- 171) **Sipe J, Romine J, Koziol J, et al.** Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *Lancet*. 1994; 344: 9-13.
- 172) **Edan G, and the French and British Multiple Sclerosis Mitoxantrone Trial Group.** Demonstration of efficacy of mitoxantrone using MRI in multiple sclerosis patients with a very active disease. *J Neuroimmunol*. 1995; suppl 1: 16 (abstract)
- 173) **Cook SD, Devereux C, Troiano R, et al.** Modified total lymphoid irradiation and low dose corticosteroids in progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1997; 152: 172-81.
- 174) **Rohowsky-Kochan C, Molinaro D, Devereux C, et al.** The effect of total lymphoid irradiation and low dose steroids on T lymphocyte populations in multiple sclerosis: correlation with clinical and MRI status. *J Neurol Sci*. 1997; 152: 182-92.
- 175) **The IFNB Multiple Sclerosis Study Group.** Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993; 43: 655-61.

176) Paty DW, Li DK, the UBC MS/MRI Study Group, the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993; 43: 662-7.

177) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology*. 1995; 45: 1277-85.

178) Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996; 39: 285-94.

179) Connelly JF. Interferon beta for multiple sclerosis. *Ann Pharmacother*. 1994; 28: 610-6.

180) Bornstein M, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop-1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 1991; 41: 533-9.

181) Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA and the Copolymer-1 Multiple Sclerosis Study Group. Copolymer-1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 1995; 45: 1268-76.

182) Achiron A, Gilad R, Margalit R, et al. Intravenous gammaglobulin treatment in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis: delineation of usage and mode of action. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994; 57: 57-61.

183) Achiron A, Barak Y, Goren M, et al. Intravenous immune globulin in multiple sclerosis: clinical and neuroradiological results and implications for possible mechanisms of action. *Clin Exp Immunol*. 1996; 104 (suppl 1): 67-70.

184) Abramski O, Lehmann D, Karussis D. Immunomodulation with linomide: possible novel therapy for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 1996; 2 (4): 206-10.

185) Miller MD, Morgante RN, Buchwald MD, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. *Neurology*. 1997; 48: 312-14.

186) Racadot E, Rumbach L, Bataillard M, et al. Treatment of multiple sclerosis with anti-CD4 monoclonal antibody. A preliminary report on B-F5 in 21 patients. *J Autoimmun*. 1993; 6: 771-86.

187) Rumbach L, Racadot E, Bataillard M, et al. Open therapeutic trial of anti-T CD4 monoclonal antibody in multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 1994; 150: 418-24.

188) Weiner HL, Mackin GA, Matsui M, et al. Double blind pilot trial of oral tolerization with myelin antigens in multiple sclerosis. *Science*. 1993; 259: 1321-4.

189) Aubourg P, Boitard C, Dubois-Dalcq M. Vers de nouvelles approches thérapeutiques. *Med Therap.* 1995; 1: 579-86.

190) Tontsch U, Archer DR, Dubois-Dalcq M, Duncan ID. Transplantation of an oligodendrocyte cell line leading to extensive myelination. *Proct Natl Acad Sci USA.* 1994; 91: 11616-20.

191) Lubetzki C. Multiple sclerosis: role of growth factors and remyelination. *Presse Med.* 1994; 23: 1577-81.

192) Erickson RP, Lie M, Wineinger MA. Rehabilitation in multiple sclerosis. *Mayo Clin Proc.* 1989; 64: 618-28.

193) Van Diemen HAM, Polman CH, Van Dongen TM, et al. The effect of 4-aminopyridine on clinical signs in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Ann Neurol.* 1992; 32: 123-30.

194) Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology.* 1995; 45: 1956-61.

195) Gallien P, Le Bot-Le Borgne MP, Nicolas B, et al. Urination disorders in multiple sclerosis: value of urodynamic assessment. *J Urol.* 1994; 100: 294-8.

196) Ruud Bosch JL, Groen J. Treatment of refractory urge urinary incontinence with sacral spinal nerve stimulation in multiple sclerosis patients. *Lancet.* 1996; 348: 717-9.

197) Mattson D, Petrie M, Srivastava DK, McDermott M. Sexual dysfunction and its response to medications. *Arch Neurol.* 1995; 52: 862-8.

198) Stenager E, Stenager EN, Knudsen L, Jensen K. Multiple sclerosis: the impact on family and social life. *Acta Psychiatr Belg.* 1994; 94: 165-74.

## BIBLIOGRAPHIE CHAPITRE III : CHAMPS MAGNETIQUES PULSES ET SEP

- 1) Prioretti V. Utilisation thérapeutique des champs magnétiques. *Thèse de Médecine*. Nancy. 1987.
- 2) Barbotin S. La thérapeutique par champs magnétiques pulsés dans les hernies discales en kinésithérapie libérale : à propos de 15 observations. *Thèse de Médecine*. Rennes. 1996.
- 3) Cojan P. Biomagnétothérapie pulsée : 10 ans de l'Index Medicus. Evaluation de la crédibilité des résultats. *Thèse de Médecine*. Tours. 1994.
- 4) Rocard Y. Le magnétisme : une application thérapeutique chez l'homme ? *Annales de Kinésithérapie*. 1981; 8: 163-79.
- 5) Constantinescu D. La magnétothérapie pulsée. *Kinésithérapie Scientifique*. 1982; 208: 17-19.
- 6) Siskin BF, Morrison D, Mullins R, Stach R. The influence of PEMF on cAMP levels in PC12 cells. *15th BEMS Annual Meeting*. 1993; A-17.
- 7) Siskin JE, Mullins RD, Shahidain R, Siskin BF. Studies on the effects of exogenous ELF EMF on intracellular calcium levels in ROS 17/2.8 osteoblast-like cells. *17th Annual Meeting BEMS, Boston*. 1995, 12-4.
- 8) Blackman CF, Most B. A Scheme for Incorporating DC Magnetic fields into Epidemiological Studies of EMF Exposure. *Bioelectromagnetics*. 1993; 14: 413-31.
- 9) Liboff AR, Parkinson WC. Search for Ion-cyclotron Resonance in Na<sup>+</sup> transport system. *Bioelectromagnetics*. 1991; 12: 77-83.
- 10) Jankovic BD, Maric D, Ranin J, Veljic J. Magnetic fields, brain and immunity effect on humoral and cell-mediated immune responses. *Int J Neurosci*. 1991; 59: 25-43.
- 11) Sandyk R. Influence of the pineal gland on the expression of experimental allergic encephalomyelitis : a possible relationship to the acquisition of multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 1997; 90: 129-33.
- 12) Shatrov VA. Magnetic field effect on the human neutrophil granulocytes phagocytic activity in vitro. *The 1rst World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine*. 1992; P-241.
- 13) Guzelsu N, Salkind AJ, Shen X, et al. Effect of electromegnetic stimulation with different waveforms on cultured chick tendon fibroblasts. *Bioelectromagnetics*. 1994; 15: 115-31.



- 14) Nishimura R, Lin Y, Nozaki K, et al. Collagen production and maturation at the experimental ligament defect stimulated by pulsing electromagnetic fields in rabbits. *J Vet Med Sci.* 1993; 55 (4): 527-31.
- 15) Neurath PW. High gradient magnetic fields inhibits embryonic development of frogs. *Nature.* 1968; 219: 1358-9.
- 16) Sutton C, Vadula MS, Greenebaum B, Siskin BF. Random directionnal distribution of asymetric growth in chick dorsal root ganglia exposed to pulsed electromagnetic fields. *The 1rst World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine.* 1992; P-112.
- 17) Sutton C, Vadula MS, Greenebaum B, et al. Interaction of nerve growth factor and PEMF: The non-dependence of pulsed frequency on neurite outgrowth from dorsal root ganglia. *15th BEMS Annual Meeting.* 1993; PB-53.
- 18) Greenebaum B, Sutton CH, Vadula MS, et al. Effects of pulsed magnetic fields on neurite outgrowth from chick embryo-dorsal root ganglia. *Bioelectromagnetics.* 1996; 17: 293-302.
- 19) Siskin BF, Kanje M, Lundburg G, Kurtz W. Pulsed electromagnetic fields stimulate nerve regeneration in vitro and in vivo. *Restorative Neurology and Neuroscience.* 1990; 1: 303-9.
- 20) Kanje M, Rusovan A, Siskin B, et al. Pre-treatment of rats with pulsed electromagnetic fields enhances regeneration of the sciatic nerve. *Bioelectromagnetics.* 1993; 14: 353-9.
- 21) Siskin BF, Kanje M, Lundburg G, Kurtz W. Pre-exposure stimulation of nerve regeneration: dependance upon magnetic intensity. *12th BEMS Annual Meeting.* 1990. Abstract. F14.
- 22) Siskin BF, Kanje M, Lundburg G, et al. Stimulation of rat sciatic nerve regeneration with pulsed electromagnetic fields. *Brain Res.* 1989; 485: 309-16.
- 23) Resig PP, Walker JL, Evans J, Siskin BF. Increased functionnal recovery in crushed rat sciatic nerve using pulsed magnetic fields. *15th BEMS Annual Meeting.* 1993; PB-54.
- 24) Walker JL, Evans JM, Resig P, et al. Enhancement of functional recovery following a crush lesion to the rat sciatic nerve by exposure to pulsed electromagnetic fields. *Exp Neurol.* 1994. 125 (2): 302-5.
- 25) Krylov OA, Antonov AB, Eliseeva ZV, et al. Intensive structural and functionnal recovery of a cross-sected sciatic nerve exposed to a pulsed magnetic field. *The 1rst World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine.* 1992; P-216.
- 26) Krylov OA, Antonov AB, Eliseeva ZV, et al. The action of an impulse magnetic field on the motor function recovery of the peripheral nerve trunks. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 1991; 6: 40-44.

- 27) Sisken BF, Jacob JM, Walker J. Acute treatment with pulsed electromagnetic fields and its effect on fast axonal transport in normal and regenerating nerve. *J Neurosci Res.* 1995; 42 (5): 692-9.
- 28) Jenrow KA, Smith C, Liboff AR. Electromagnetic regeneration in planaria. *The 1rst World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine.* 1992; P-115.
- 29) Jenrow KA, Smith CH, Liboff AR. Weak extremely-low-frequency magnetic fields and regeneration in the planarian *Dugesia Tigrina*. *Bioelectromagnetics.* 1995; 16 (2): 106-12.
- 30) Bellossi A. Effect of pulsed magnetic fields on healthy mice, a study through cellular electrophoresis of thymic cells. *Acta Medica Hungarica.* 1991; 48 (1-2): 95-102.
- 31) Basset CAL, Pawluck RJ, Pilla AA. Augmentation of bone repair by inductively coupled electromagnetic fields. *Science.* 1974; 184: 575-7.
- 32) Deibert MC, McLeod BR, Liboff AR. Ion resonance electromagnetic field stimulation of fracture healing in rabbits with a fibular ostectomy. *J Orthop Res.* 1994; 12 (6): 878-85.
- 33) Bellossi A, Dubost G. Effets biologiques du champ électrique et du champ d'induction magnétique aux très basses fréquences. *Revue scientifique et technique de la Défense.* 1997; 4: 83-96.
- 34) Chauvin G. La thérapeutique par champs magnétiques pulsés dans la maladie asthmatique en kinésithérapie de ville : à propos de 15 observations. *Thèse de Médecine.* Rennes. 1997.
- 35) Bellossi A. Effect of a 12 Hz and of a 460 Hz pulsed magnetic field on the weight of AKR mice. *Biotherapy.* 1992; 4 (4): 277-83.
- 36) Bellossi A, Moulinoux JP, Quemener V, Desplaces A. Effect of pulsed magnetic field on erythrocytes polyamine levels in tumoral C3H/Bi mice. *The Cancer Journal.* 1992; 5: 146-8.
- 37) Bellossi A. Effect of pulsed magnetic fields on leukemia-prone AKR mice. No-effect on mortality through five generations. *Leukemia Res.* 1991; 15: 899-902.
- 38) Bellossi A, Rocher C, Ruelloux M. Exposure of mice to pulsed magnetic fields : long-term observations. *In-Vivo.* 1996; 10 (3): 357-60.
- 39) Blank M, Goodman R. Do electromagnetic fields interact directly with DNA ? *Bioelectromagnetics.* 1997; 18 (2): 111-5.
- 40) Bellossi A, Berget R, Goueslard M. Treatment of inflammatory rheumatisms through the use of pulsed magnetic fields. *First World Congress in Magnetotherapy.* 1996; p 91.
- 41) Jerabek J. Pulsed magnetotherapy in Czechoslovakia: a review. *Rev Environ Health.* 1994; 10: 127-34.

- 42) Basset CAL, Valdes MG, Hernandez E. Modification of fracture repair with selected pulsing electromagnetic fields. *J Bone Joint Surg.* 1982; 64 A: 888-94.
- 43) Basset CAL, Mitchell SN, Gaston SR. Treatment of ununited tibial diaphyseal fractures with pulsed electromagnetic fields. *J Bone Joint Surg.* 1981; 63 A: 511-22.
- 44) Pekaric-Nadj N, Vukovic-Jankovic B. PEMF stimulation of patients with spine injuries. *The 1st World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine.* 1992; P-73.
- 45) Sandyk R, Derpapas K. Successful treatment of respiratory dyskinesia with picotesla range magnetic fields. *Int J Neurosci.* 1994; 75: 91-102.
- 46) Zobina LV, Sokov AG, Yakovlev AA. Magnetotherapy of the optic nerve atrophy: Electrophysiologic data. *The 1st World Congress for Electricity and Magnetism in Biology and Medicine.* 1992; P-217.
- 47) Detlavs I, Vaite S, Turauska A. Our twenty years experience of magnetotherapy. *First World Congress in Magnetotherapy.* 1996; p 92.
- 48) Sandyk R, Anninos PA, Tsagas N, Derpapas K. Clinical case report: magnetic fields in the treatment of Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 1992; 63: 141-150.
- 49) Jacobson JL. Pineal-hypothalamic tract mediation of picoTesla magnetic fields in the treatment of neurological disorders. *Panminerva Med.* 1994; 36: 201-5.
- 50) Sandyk R. Speech impairment in Parkinson's disease is improved by transcranial application of electromagnetic fields. *Int J Neurosci.* 1997; 92: 63-72.
- 51) Sandyk R. Weak electromagnetic fields reverse visuospatial hemi-inattention in Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 1995; 81 (1-2): 47-65.
- 52) Sandyk R. Brief communication: electromagnetic fields improve visuospatial performance and reverse agraphia in a parkinsonian patient. *Int J Neurosci.* 1996; 87 (3-4): 209-217.
- 53) Sandyk R. Reversal of visuoconstructional deficit in Parkinson's disease by application of external magnetic fields: A report of five cases. *Int J Neurosci.* 1994; 75: 213-228.
- 54) Sandyk R. Improvement of body image perception in Parkinson's disease by treatment with weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci.* 1995; 82 (3-4): 269-283.
- 55) Sandyk R. Reversal of visuospatial deficit on the Clock Drawing Test in Parkinson's disease by treatment with weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci.* 1995; 82 (3-4): 255-68.
- 56) Sandyk R. Magnetic fields in the therapy of Parkinsonism. *Int J Neurosci.* 1996; 66: 209-35.
- 57) Sandyk R. Parkinsonian micrographia reversed by treatment with weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci.* 1995; 81: 83-93.

58) **Sandyk R.** The long-term impact of treatment with electromagnetic fields on visual memory in Parkinson's disease (letter). *Int J Neurosci.* 1996; 86 (3-4): 257-262.

59) **Sandyk R.** Improvement in short-term visual memory by weak electromagnetic fields in Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 1995; 81 (1-2): 67-82.

60) **Sandyk R.** Alzheimer's disease : improvement of visuospatial memory and visuoconstructive performance by treatment with picoTesla range magnetique fields. *J Int Neurosci.* 1994; 76: 185-225.

61) **Sandyk R, Anninos PA, Tsagas N.** Age-related disruption of circadian rhythms: possible relationship to memory impairment and implications for therapy with magnetic fields. *Int J Neurosci.* 1991; 59 (4): 259-62.

62) **Anninos PA, Tsagas N.** Localization and cure of epileptic foci with the use of MEG measurements. *Int J Neurosci.* 1989; 46: 235-42.

63) **Anninos PA, Tsagas N, Sandyk R, Derpapas K.** Magnetic stimulation in the treatment of partial seizures. *Int J Neurosci.* 1991; 60: 141-71.

64) **Sandyk R, Anninos PA.** Attenuation of epilepsy with application of external magnetic fields : a case report. *Int J Neurosci.* 1992; 66: 75-85.

65) **Sandyk R, Anninos PA.** Magnetic fields alter the circadian periodicity of seizures. *Int J Neurosci.* 1992; 63 (3-4): 265-74.

66) **Sandyk R.** Improvement of right hemispheric functions in a child with Gilles de la Tourette's syndrome by weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci.* 1995; 81: 199-213.

67) **Sandyk R.** The influence of the pineal gland on migraine and cluster headaches and effects of treatment with picoTesla magnetic fields. *Int J Neurosci.* 1992; 67 (1-4): 145-71.

68) **Mix E, Jenssen HL, Lehmitz R, Lakner K, et al.** Effects of pulsating electromagnetic field therapy on cell volume and phagocytosis activity in multiple sclerosis and migraine. *Psychiatr Neurol Med Psychol.* 1990; 42: 457-66.

69) **Mix E, Jenssen HL, Lehmitz R, Lakner K, et al.** Pulsing electromagnetic field (PEMF) treatment of patients with multiple sclerosis and migraine. Effect on cell volume and phagocytic activity of blood cells and clinical results. *J of Bioelectricity.* Abstract. 9 (2) p.242.

70) **Jerabek J.** Magnetotherapy. *Natl Inst Publ Hlth.* Prague. 1994; 8.

71) **Bardasano JL, Ramirez E, De la Hoz J, et al.** An extracranial device for noninvasive neurological treatments with pulsating ELF magnetic fields. *First World Congress in Magnetotherapy.* 1996; p 192.

72) Guseo A. Pulsing electromagnetic field therapy of multiple sclerosis by the Gyuling-Bordacs device: double-blind, cross-over and open studies. *J of Bioelectricity*. 1987; 6: 23-35.

73) Sandyk R. Successful treatment of multiple sclerosis with magnetic fields. *Int J Neurosci*. 1992; 66: 237-250.

74) Sandyk R. Resolution of partial cataplexy in multiple sclerosis by treatment with weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci*. 1996; 84: 157-64.

75) Sandyk R. The pineal gland, cataplexy, and multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 1995; 83: 153-63.

76) Sandyk R, Derpapas K. The effects of picoTesla range magnetic fields on visuospatial functions in multiple sclerosis (letter). *Int J Neurosci*. 1994; 78: 103-9.

77) Sandyk R. Reversal of visuospatial hemi-inattention in patients with chronic progressive multiple sclerosis by treatment with weak electromagnetic fields. *Int J neurosci*. 1994; 79: 169-84.

78) Sandyk R. Effect of weak electromagnetic fields on body image perception in patients with multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 1996; 86 (1-2): 79-85.

79) Sandyk R. Weak electromagnetic fields improve body image perception in patients with multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 1995; 82: 285-302.

80) Sandyk R, Iacono RP. Improvement by picoTesla range magnetic fields of perceptual-motor performance and visual memory in a patient with chronic progressive multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 1994; 78: 53-66.

81) Sandyk R. Immediate recovery of cognitive functions and resolution of fatigue by treatment with weak electromagnetic fields in a patient with multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 1997; 90: 59-74.

82) Sandyk R. Improvement in word-fluency performance in patients with multiple sclerosis by electromagnetic fields. *Int J Neurosci*. 1994; 79 (1-2): 75-90.

83) Sandyk R, Iacono RP. Multiple sclerosis: improvement of visuo-perceptive functions by picoTesla range magnetic fields. *Int J Neurosci*. 1994; 74: 177-89.

84) Sandyk R. Treatment with weak electromagnetic fields improves fatigue associated with multiple sclerosis. *Int J Neurosci*. 1996; 84: 177-86.

85) Sandyk R, Dann LC. Resolution of Lhermitte's sign in multiple sclerosis by treatment with weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci*. 1995; 81: 215-24.

86) Sandyk R. Paroxysmal itching in multiple sclerosis during treatment with external magnetic fields. *Int J Neurosci*. 1994; 75: 65-71.

- 87) **Sandyk R, Dann LC.** Weak electromagnetic fields attenuate tremor in multiple sclerosis. *Int J Neurosci.* 1994; 79 (3-4): 199-212.
- 88) **Sandyk R.** Reversal of an acute parkinsonian syndrome associated with multiple sclerosis by application weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci.* 1996; 86 (1-2): 33-45.
- 89) **Sandyk R.** Resolution of dysarthria in multiple sclerosis by treatment with weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci.* 1995; 83 (1-2): 81-92.
- 90) **Sandyk R.** Suicidal behavior is attenuated in patients with multiple sclerosis by treatment with electromagnetic fields. *Int J Neurosci.* 1996; 87 (1-2): 5-15.
- 91) **Sandyk R.** Application of weak electromagnetic fields facilitates sensory-motor integration in patients with multiple sclerosis. *Int J Neurosci.* 1996; 85: 101-10.
- 92) **Sandyk R.** Treatment with electromagnetic fields alters the clinical course of chronic progressive multiple sclerosis : a case report. *Int J Neurosci.* 1996; 88 (1-2): 75-82.
- 93) **Sandyk R.** Treatment with electromagnetic fields reverses the long-term clinical course of a patient with chronic progressive multiple sclerosis. *Int J Neurosci.* 1997; 90 (3-4): 177-85.
- 94) **Sandyk R, Derpapas K.** Successful treatment of an acute exacerbation of multiple sclerosis by external magnetic fields. *Int J Neurosci.* 1993; 70 (1-2): 97-105.
- 95) **Sandyk R.** Weak electromagnetic fields increase the amplitude of the pattern reversal VEP response patients with multiple sclerosis. *Int J Neurosci.* 1996; 85: 79-91.
- 96) **Sandyk R.** Rapid normalization of visual evoked potentials by picoTesla range magnetic fields in chronic progressive multiple sclerosis. *Int J Neurosci.* 1994; 77: 243-59.
- 97) **Sandyk R.** Treatment with AC pulsed electromagnetic fields normalizes the latency of the visual evoked response in a multiple sclerosis patient with optic atrophy. *Int J Neurosci.* 1998; 93 (3-4): 239-50.
- 98) **Sandyk R.** Lack of a correlation between demyelinating plaques on MRI scan and clinical recovery in multiple sclerosis by treatment with electromagnetic fields. *Int J Neurosci.* 1997; 89 (1-2): 29-38.
- 99) **Sandyk R.** Chronic relapsing multiple sclerosis: a case of rapid recovery by application of weak electromagnetic fields. *Int J Neurosci.* 1995; 82: 223-42.
- 100) **Sandyk R.** Weak electromagnetic fields potentiate the effects of 4-aminopyridine in multiple sclerosis (letter). *Int J Neurosci.* 1996 ; 85: 125-9.
- 101) **Sandyk R.** Electromagnetic fields for treatment of multiple sclerosis (editorial). *Int J Neurosci.* 1996; 87 (1-2): 1-4.

102) **Sandyk R.** Role of the pineal gland in multiple sclerosis: a hypothesis. *J-Altern-complement-Med.* 1997; 3 (3): 267-90.

103) **Meunier JM, Shvaloff A.** Neuro-transmetteurs. *Abrégé. Ed Masson.* 1992; 208-238.

# SOMMAIRE



|                                       |           |
|---------------------------------------|-----------|
| <b>CHAPITRE I : INTRODUCTION.....</b> | <b>p1</b> |
|---------------------------------------|-----------|

|                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>CHAPITRE II : GENERALITES SUR LA SCLEROSE EN PLAQUES.....</b> | <b>p4</b> |
|------------------------------------------------------------------|-----------|

|                                    |           |
|------------------------------------|-----------|
| <b><u>I EPIDEMIOLOGIE.....</u></b> | <b>p5</b> |
|------------------------------------|-----------|

|                                          |     |
|------------------------------------------|-----|
| A – Introduction                         | p5  |
| B - Prévalence de la sclérose en plaques | p6  |
| C - Facteurs environnementaux            | p8  |
| 1 – Climat                               | p8  |
| 2 – Facteurs socio-économiques           | p8  |
| 3 – Facteurs nutritionnels               | p9  |
| 4 – Etude des populations migrantes      | p9  |
| 5 – Autres facteurs                      | p10 |
| 6 – Rôle des virus                       | p10 |
| D - Facteurs génétiques                  | p11 |
| 1 – Race                                 | p11 |
| 2 – Sexe                                 | p11 |
| 3 – Cas familiaux                        | p11 |
| 4 – Système HLA                          | p12 |
| E – Conclusion                           | p13 |

|                                        |            |
|----------------------------------------|------------|
| <b><u>II PHYSIOPATHOLOGIE.....</u></b> | <b>p15</b> |
|----------------------------------------|------------|

|                                                            |     |
|------------------------------------------------------------|-----|
| A - Rappel anatomique                                      | p15 |
| 1 – Le système nerveux central                             | p15 |
| a- Les neurones , la substance blanche, la substance grise | p15 |
| b- Les autres composants du SNC                            | p17 |
| 2 – Le liquide céphalo-rachidien                           | p18 |
| B - Description des lésions                                | p24 |
| 1 – Histoire naturelle d'une plaque                        | p24 |
| a – Désintégration des gaines de myéline                   | p24 |
| b – Elimination des débris myéliniques                     | p25 |
| c – Apparition d'infiltrats inflammatoires                 | p25 |
| d – Réaction des astrocytes                                | p26 |
| e – Mode d'extension de la plaque                          | p27 |
| f – Remyélinisation                                        | p27 |
| g – Conclusion                                             | p29 |

|                                                   |      |
|---------------------------------------------------|------|
| 2 – Localisations préférentielles des plaques     | p35  |
| a – Formations optiques                           |      |
| b – Cerveau                                       |      |
| c – Tronc cérébral                                |      |
| d – Cervelet                                      |      |
| e – Moelle épinière                               |      |
| 3 – Conséquences des lésions                      | p38  |
| C – Etiopathogénie                                | p41  |
| 1 – Hypothèse immunologique                       | p41  |
| a – Rappel d'immunologie                          | p41  |
| • Les réponses immunitaires (R.I)                 | p41  |
| • Déroulement de la RI : 4 phases                 | p43  |
| • Régulation                                      | p43  |
| • Coopération cellulaire au cours de la RI        | p44  |
| • Immunité à médiation cellulaire                 | p44  |
| • Immunité à médiation humorale                   | p58  |
| • Schéma de circulation des lymphocytes :         | p76  |
| b – Désordres immunitaires dans la SEP            | p84  |
| 2 – Cas de l'Encéphalomyélite Aigüe Expérimentale | p87  |
| a – Origine                                       | p87  |
| b – Physiopathologie                              | p88  |
| c – Clinique                                      | p90  |
| d – Traitements                                   | p91  |
| e – De l'EAE à la SEP                             | p92  |
| f – Conclusion                                    | p94  |
| 3 – Théorie génétique                             | p99  |
| a-Généralités                                     | p99  |
| b-Méthodes                                        | p99  |
| c-Résultats                                       | p101 |
| d-Conclusion                                      | p102 |
| 4 – Théorie infectieuse                           | p105 |
| a – Mécanismes d'action des virus                 | p105 |
| b – Virus mis en cause                            | p106 |
| c – Théorie mixte                                 | p107 |

|                                          |      |
|------------------------------------------|------|
| III <u>DIAGNOSTIC</u> .....              | p111 |
| A – Diagnostic clinique                  | p111 |
| 1 – Les symptômes                        | p111 |
| a – Signes moteurs                       | p111 |
| b – Sémiologie sensitive                 | p113 |
| c – Atteinte cérébelleuse                | p114 |
| d – Névrite optique rétro-bulbaire       | p114 |
| e – Atteinte du tronc cérébral           | p115 |
| f – Troubles génito-sphinctériens        | p117 |
| g – Troubles psychiatriques              | p118 |
| h – Manifestations paroxystiques         | p118 |
| i – Après plusieurs années d'évolution   | p119 |
| 2 – Evolution de la SEP                  | p121 |
| a – Poussées évolutives                  | p121 |
| b – Modes évolutifs                      | p122 |
| c – Pronostic                            | p124 |
| 3 – Formes particulières de SEP          | p124 |
| a – SEP chez l'enfant                    | p124 |
| b – SEP à révélation tardive             | p124 |
| c – SEP pseudo-tumorales                 | p125 |
| d – Encéphalomyélites aiguës disséminées | p125 |
| e – Neuromyéélite optique de Devic       | p125 |
| f – Formes silencieuses de SEP           | p126 |
| 4 – Critères cliniques du diagnostic     | p126 |
| B - Diagnostic paraclinique              | p129 |
| 1 – Imagerie : scanner, IRM              | p129 |
| 2 – Potentiels évoqués                   | p134 |
| a – Potentiels évoqués visuels           |      |
| b – Potentiels évoqués auditifs          |      |
| c – Potentiels évoqués somesthésiques    |      |
| d – Potentiels évoqués moteurs corticaux |      |
| 3 – Liquide céphalo-rachidien            | p135 |
| 4 – Marqueurs biologiques                | p137 |
| 5 – Conclusion                           | p137 |
| C - Classification diagnostique          | p138 |
| D - Diagnostic différentiel              | p139 |

|                                                           |             |
|-----------------------------------------------------------|-------------|
| <b>IV LES TRAITEMENTS.....</b>                            | <b>p142</b> |
| <b>A – Généralités</b>                                    | <b>p142</b> |
| 1- Difficultés d'évaluation de l'efficacité thérapeutique | p142        |
| 2- Les objectifs thérapeutiques                           | p143        |
| <b>B - Traitements des poussées</b>                       | <b>p143</b> |
| <b>C - Traitements de fond</b>                            | <b>p144</b> |
| 1 – Les immuno-suppresseurs                               | p145        |
| a – Azathioprine                                          | p145        |
| b – Ciclosporine                                          | p145        |
| c – Cyclophosphamide                                      | p145        |
| d – Methotrexate                                          | p146        |
| e – Cladribine                                            | p146        |
| f – Mitoxantrone                                          | p146        |
| g – Irradiation lymphoïde totale                          | p146        |
| 2 – Les immuno-modulateurs                                | p147        |
| a – Interférons                                           | p147        |
| b – Copolymère 1                                          | p148        |
| c – Les Immunoglobulines IV                               | p149        |
| d – Linomide                                              | p149        |
| e – Autres                                                | p149        |
| <b>D - Réparation des lésions myéliniques</b>             | <b>p149</b> |
| 1 – Greffe de cellules myélinisantes                      | p149        |
| 2 – Utilisation des facteurs de croissance                | p150        |
| 3 – Protection du neurone                                 | p150        |
| <b>E - Traitements symptomatiques</b>                     | <b>p150</b> |
| 1 – La rééducation                                        | p150        |
| 2 – Traitement des atteintes neurologiques                | p151        |
| a – Spasticité                                            |             |
| b – Tremblements                                          |             |
| c – Névralgies                                            |             |
| 3 – Traitement de la fatigue                              | p152        |
| 4 – Traitement des troubles urinaires                     | p152        |
| 5 – Traitement de la dépression                           | p153        |
| 6 – Prise en charge sociale                               | p153        |

## CHAPITRE III : CHAMPS MAGNETIQUES PULSES ET SEP.....p157

### I DEFINITION DES CHAMPS MAGNETIQUES PULSES.....p158

#### A – Historique p158

- 1 – Dans l'antiquité p158
- 2 – Au Moyen-Age p158
- 3 – Au XVIII<sup>e</sup> siècle p158
- 4 – Au XVIII<sup>e</sup> et XIX<sup>e</sup> siècle p159
- 5 – Au XX<sup>e</sup> siècle p160

#### B – Définitions p161

- 1 – Rappel de physique p161
- 2 – Définition de l'électromagnétothérapie p163
- 3 – Principes d'action des champs magnétiques p163
  - a- Les effets thermiques p164
  - b- Les effets athermiques p164

### II FAITS EXPERIMENTAUX.....p166

#### A - Effets biologiques des champs magnétiques *in vitro* p166

- 1 – Sur l'adénosine monophosphate cyclique p166
- 2 – Sur le calcium p166
- 3 – Sur le système immunitaire p167
- 4 – Sur les cellules non nerveuses p169
- 5 – Sur les cellules nerveuses p170

#### B - Effets des champs magnétiques *in vivo* p172

- 1 – Sur le système nerveux central p172
- 2 – Autres effets des champs magnétiques *in vivo* p173
  - a- Sur les planaires p173
  - b- Sur les cellules thymiques de souris p174
  - c- Sur l'ostéogénèse et les cartilages p175
  - d- Expériences de Bellossi *et al*: rôle de la durée d'exposition p175
  - e- Action anti-inflammatoire p176

#### C – Hypothèse des modes d'action des champs magnétiques p177

- 1 – Action au niveau de la membrane cellulaire p177
- 2 -- Action au niveau des gènes p179

#### D – Conclusion p179

### III APPLICATIONS DES CEM EN THERAPEUTIQUE.....p180

#### A - Les maladies non neurologiques p180

- 1 - Rhumatologie p180
- 2 - Traumatologie p181
- 3 - Pneumologie p182
- 4 - Pédiatrie p182
- 5 - Pathologies vasculaires p182
- 6 - Ophtalmologie p183
- 7 - Conclusion p183

#### B - Les maladies neurologiques p184

##### 1 - Maladie de Parkinson p184

- a - Dans les dyskinésies p184
- b - Dans les troubles de l'élocution p186
- c - Dans les troubles de la représentation dans l'espace p186
- d - Dans les troubles de l'écriture p188
- e - Dans les troubles de la mémoire p188

##### 2 - Maladie d'Alzheimer p189

##### 3 - Epilepsie p190

##### 4 - Syndrome de Gilles de la Tourette p191

##### 5 - Migraine p192

##### 6 - Autres maladies neurologiques p192

#### C - La sclérose en plaques p193

##### 1 - Introduction p193

##### 2 - Effets des CEMP sur les symptômes de la SEP p193

###### a - Premières constatations p193

###### b - Autres études p194

###### c - Sur les troubles cognitifs p195

###### d - Sur la fatigue p198

###### e - Sur les douleurs p199

###### f - Sur les tremblements p200

###### g - Sur la dysarthrie p200

###### h - Sur les troubles psychiatriques p201

###### i - Sur l'intégration sensori-motrice p201

##### 3 - Effets des CEMP sur le cours évolutif de la maladie p202

###### a - Sur les formes chroniques progressives p202

###### b - Sur les poussées p202

###### c - A long terme p203

|                                                        |      |
|--------------------------------------------------------|------|
| 4 – Effets des CEMP sur les examens complémentaires    | p203 |
| a – Sur les potentiels évoqués visuels                 | p203 |
| b – Sur l'IRM                                          | p204 |
| 5 – Effets des CEMP sur les traitements symptomatiques | p205 |
| 6 – Hypothèses d'action des CEMP                       | p206 |
| a – Fondements des hypothèses                          | p206 |
| b – Explorations de l'épiphyse                         | p207 |
| c – Mode d'action                                      | p208 |
| 7 – Conclusion                                         | p210 |
| <b>IV <u>MATERIEL ET METHODES</u></b> .....            | p211 |
| A – Le matériel : Le générateur                        | p211 |
| B – Utilisation                                        | p211 |
| C – Méthodes                                           | p212 |
| <b>V <u>ETUDE DES DOSSIERS CLINIQUES</u></b> .....     | p217 |
| A – Présentation                                       | p217 |
| 1- Limites                                             | p217 |
| 2- Contraintes                                         | p219 |
| 3- Présentation des patients                           | p219 |
| a- Description                                         | p219 |
| b- Caractéristiques                                    | p220 |
| B - Les dossiers                                       | p221 |
| C - Conclusion des dossiers cliniques                  | p262 |
| <b>CHAPITRE IV: CONCLUSION</b> .....                   | p263 |
| <b>CHAPITRE V: BIBLIOGRAPHIE</b> .....                 | p266 |
| Bibliographie chapitre II                              | p267 |
| Bibliographie chapitre III                             | p281 |

## LISTE DES ILLUSTRATIONS

|                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 1 : Prévalence mondiale de la SEP                            | p14 |
| Figure 2 : Zones géographiques à haut risque de SEP                 | p14 |
| Figure 3 : Schéma d'une coupe de crâne                              | p19 |
| Figure 4 : Schéma du SNC                                            | p19 |
| Figure 5 : Schéma d'une cellule nerveuse                            | p20 |
| Figure 6 : Un neurone et sa gaine de myéline                        | p21 |
| Figure 7 : Le neurone                                               | p21 |
| Figure 7bis : La conduction nerveuse dans les fibres                | p21 |
| Figure 8 : Les cellules de la glie                                  | p22 |
| Figure 9 : Oligodendrocytes et gaine de myéline                     | p22 |
| Figure 10 : Circulation du LCR                                      | p23 |
| Figure 11 : Phagocytose progressive d'une gaine de myéline          | p30 |
| Figure 12 : Aspects anatomopathologiques de la SEP                  | p31 |
| Figure 13 : Schéma de la constitution de la substance blanche       | p32 |
| Figure 14 : Schéma de la constitution d'une plaque cicatrisée       | p32 |
| Figure 15 : Différentes lésions de la SEP                           | p33 |
| Figure 16 : Evolution des lésions au cours de la SEP                | p34 |
| Figure 17 : Les formations optiques à la face inférieure du cerveau | p36 |
| Figure 18 : Schéma d'une coupe frontale de cerveau                  | p36 |



|                                                                                                                |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 19 : Schéma d'une coupe horizontale du tronc cérébral et du cervelet                                    | p37 |
| Figure 20 : Schéma d'une coupe horizontale de moelle épinière                                                  | p37 |
| Figure 21 : Lésions et conduction de l'influx nerveux au cours de la SEP                                       | p40 |
| Figure 22 : Origine et répartition des lymphocytes                                                             | p52 |
| Figure 23 : Relation entre les 2 types de réaction immunitaire                                                 | p53 |
| Tableau 1 : Marqueurs des lymphocytes                                                                          | p54 |
| Figure 24 : Schéma du complexe tri-moléculaire dans la reconnaissance d'un Ag                                  | p55 |
| Figure 25 : Les structures de reconnaissance                                                                   | p55 |
| Figure 26 : Interaction des lymphocytes T helper et des lymphocytes B                                          | p55 |
| Tableau 2 : Principales cytokines                                                                              | p56 |
| Figure 27 : Schéma d'une molécule d'immunoglobuline                                                            | p66 |
| Figure 28 : Organisation en domaines de l'IgG                                                                  | p66 |
| Figure 29 : Fragments de la molécule d'IgG1 obtenus après clivage enzymatique                                  | p68 |
| Figure 30 : Une IgG au contact d'un antigène                                                                   | p77 |
| Figure 31 : Participation des parties hypervariables des chaînes H et L<br>à la constitution du site anticorps | p77 |
| Tableau 3 : Propriétés des différentes classes d'immunoglobulines                                              | p78 |
| Figure 32 : Structure schématique de l'IgM sérique                                                             | p79 |
| Figure 33 : Schéma d'une IgA sécrétoire                                                                        | p79 |
| Figure 34 : Localisation moléculaire des allotypes, isotypes dans les chaînes $\alpha$ humaines                | p80 |
| Figure 35 : Réarrangement des gènes du récepteur T humain ( $\alpha$ , $\beta$ )                               | p81 |
| Figure 36 : Reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T                                                 | p82 |
| Figure 37A : Interaction entre la CPAg et le lymphocyte T CD4+ autoréactif                                     | p83 |
| Figure 37B : Approches peptidiques                                                                             | p83 |

|                                                                                        |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Tableau 4 : Différences entre EAE et SEP                                               | p96      |
| Figure 38 : Conception étiopathogénique actuelle de la SEP                             | p97      |
| Figure 39 : Processus de démyélinisation                                               | p98      |
| Figure 40 : Principes de l'utilisation des familles mono-cas et multi-cas              | p104     |
| Figure 41 : Hypothèses physiopathologiques de la SEP                                   | p110     |
| Figure 42 : Principales lésions des voies sensitives observées dans la SEP             | p120     |
| Figure 43 : Principaux types évolutifs de la SEP                                       | p123     |
| Tableau 5 : Facteurs pronostiques dans la SEP                                          | p123     |
| Figure 44 : Aspects IRM évocateurs de la SEP                                           | p131     |
| Figure 45 : Valeur relative des techniques d'exploration                               | p131     |
| Figure 46 : Modifications dans le temps des images de SEP                              | p132     |
| Figure 47 : Aspects IRM évocateur de SEP en T2                                         | p132     |
| Figure 48 : Atteintes au niveau de la fosse postérieure                                | p132     |
| Figure 49 : Atteinte des voies optiques dans la SEP                                    | p133     |
| Figure 50 : Atteinte de la moelle dans la SEP                                          | p133     |
| Figure 51 : Diagnostics différentiels radiologiques de la SEP                          | p133     |
| Tableau 6 : Pourcentage d'anomalies des explorations électriques et du LCR dans la SEP | p136     |
| Tableau 7 : Diagnostic différentiel de la SEP                                          | p140     |
| Tableau 8 : Critères diagnostiques de Poser <i>et al</i>                               | p141     |
| Tableau 9 : Critères diagnostiques de Schumacher <i>et al</i>                          | p141     |
| Tableau 10 : Cotation du handicap selon les paramètres fonctionnels de Kurtzke         | p154-214 |
| Tableau 11 : Echelle de cotation du handicap (EDSS)                                    | p155-215 |
| Tableau 12 : Index ambulatoire                                                         | p156-216 |
| Figure 52 : Objectifs thérapeutiques                                                   | p156     |