



« Fais dodo, mon petit ado »

Souvent obnubilés par les jeux en ligne et les réseaux sociaux, les adolescents en perdent le sommeil. Un phénomène préoccupant. **PAGE 2**



Cosmographie

Guillaume Duprat étudie les visions du monde nées des différentes civilisations. Une démarche qui questionne l'imagerie scientifique. Portrait. **PAGE 7**

À NOS LECTEURS Exceptionnellement, la parution du prochain cahier « Science & médecine » sera décalée de vingt-quatre heures: il sortira mercredi 2 avril avec « Le Monde » daté du jeudi 3 avril.

Sclérose en plaques : nouveaux espoirs

Cette maladie chronique invalidante, qui touche de jeunes adultes, donne lieu à une recherche très active. Sa prise en charge progresse. Mais le discours de la « médecine triomphante » doit être pondéré : pour chaque patient, l'évolution des troubles reste imprévisible.

PAGES 4-5



FRANCK CHARTRON



CARTE BLANCHE

Laurent Alexandre

Chirurgien urologue,
président de DNAVision
l.alexandre@dnavision.be
(PHOTO: MARC CHAUMEIL)

La futurologie médicale est une urgence éthique

Nous allons bientôt connaître la totalité des prédispositions génétiques des bébés. Grâce à l'effondrement du coût du séquençage ADN, un diagnostic génomique complet est déjà possible très tôt dans la grossesse à partir d'une simple prise de sang chez la mère. Il est inéluctable que ce séquençage remplace l'amniocentèse, technique beaucoup plus risquée, qui entraîne une fausse couche dans 0,5% à 1% des cas. Le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) vient d'ailleurs de recommander aux pouvoirs publics d'accepter le séquençage prénatal par prélèvement sanguin maternel, qui ne présente aucun risque pour la mère et le bébé. Il a toutefois souligné que la possibilité de lire tout le patrimoine génétique du bébé – au lieu de ne dépister que les trisomies – allait poser des questions éthiques majeures.

En effet, le séquençage intégral de l'ADN de l'enfant va bouleverser notre rapport à la procréation puisque des milliers de maladies pourront être dépistées systématiquement pendant la grossesse. Aujourd'hui, 97% des trisomies dépistées sont avortées. Ferons-nous de-

main différemment avec les autres pathologies alors que le désir de l'enfant parfait habite la plupart des parents ? Il est hautement probable que l'interruption volontaire de grossesse (IVG) sera privilégiée dans un nombre élevé de prédispositions génétiques. L'encadrement de cette technique sera d'autant plus difficile que le séquençage prénatal, contrairement à l'amniocentèse, se pratique en début de grossesse, période où l'IVG est totalement libre.

Nous dévalons le toboggan eugéniste sans débat philosophique. Certains parents avortent déjà leurs bébés présentant une mutation des gènes BRCA1-2 qui indique une forte probabilité (70% et 40%) de développer à l'âge adulte un cancer du sein ou des ovaires. Indépendamment de toute considération morale, ce choix est irrationnel : il est très probable que le cancer du sein sera contrôlé en 2040 ou 2050. Autre exemple, la mutation du gène LLRK2 entraîne deux risques sur trois de développer la maladie de Parkinson, qui débute rarement avant l'âge de 40 ans. Un enfant dépisté en 2015 pour cette mutation ne serait pas malade avant

2055. La décision d'interrompre une grossesse doit être prise non pas en fonction de la gravité de la maladie en 2015, mais à l'époque où la maladie toucherait l'enfant.

Voilà médecins et parents confrontés à un pari technologique : comment va évoluer la prise en charge des pathologies dans les décennies qui viennent ? Telle maladie sera-t-elle encore mortelle en 2030, 2040 ou 2060 ? Aucune structure médicale ne maîtrise la prospective à aussi long terme et le corps médical n'y a jamais réfléchi. Pourtant, il est crucial de former les médecins à la prospective technologique sauf à accepter l'avortement de nombreux bébés qui, grâce aux progrès de la médecine, pourraient facilement être traités dans le futur. Le CCNE pourrait structurer cette démarche. Son président, le professeur Jean-Claude Ameisen, cumule une expertise en génétique, une grande humanité et une remarquable vision prospective. Des compétences nécessaires pour ce sujet sensible qui, s'il n'est pas traité rapidement, risque de condamner, dans le silence des laboratoires et sans débat éthique, des milliers d'enfants chaque année en France. ■

Sclérose en plaques

La médecine en pointe

NEUROLOGIE

Le traitement de cette maladie chronique et invalidante, qui touche des sujets jeunes, connaît des progrès marquants. Mais la composante psychique reste un aspect délicat de sa prise en charge

FLORENCE ROSIER

Dans l'univers de la neurologie, il est une maladie à part. « La sclérose en plaques est le domaine des neurosciences qui bouge le plus. Sa prise en charge a été révolutionnée par l'arrivée de nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques », dit le professeur Jean Pelletier, du CHU la Timone, à Marseille. « Dans cette maladie, les avancées conceptuelles et thérapeutiques sont réelles. Pour un neurologue, c'est enthousiasmant », renchérit la professeure Catherine Lubetzki, de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (AP-HP), à Paris.

Les années 2014-2015 verront ainsi « l'arrivée en force des traitements de fond par voie orale ». Et plusieurs essais cliniques ont commencé dans le but de réparer la myéline. Enveloppant certaines de nos fibres nerveuses, celle-ci est la cible d'une attaque inflammatoire dans la maladie. Deuxième cause de handicap chez l'adulte jeune (après les accidents), elle se traduit par une multitude de symptômes, très variables d'une personne à l'autre et chez une même personne au fil du temps. Elle concerne près de 80 000 personnes en France.

Si la sclérose en plaques se distingue des autres maladies du système nerveux, c'est par la conjonction unique de trois éléments. D'abord parce qu'elle débute entre 20 et 40 ans dans trois quarts des cas. « Cette maladie se développe à l'orée de la vie adulte. Elle retentit sur tous les projets de vie des patients : mariages, grossesses, premiers emplois, premiers emprunts pour l'achat d'un appartement... », témoigne le docteur Caroline Papeix, neurologue à la Pitié-Salpêtrière, auteure de *La Sclérose en plaques. S'informer pour mieux se soigner* (Odile Jacob, 2011).

« Le point positif, dit-elle, est que l'amélioration de nos connaissances sur la maladie permet d'ajuster nos conseils aux patient(e)s. Ainsi la grossesse était fortement déconseillée il y a une trentaine d'années. Aujourd'hui nous recommandons de choisir une période calme de la maladie pour mener une grossesse. »

Il y a vingt ans apparaissaient les premiers traitements de fond, capables de modifier l'évolution de la sclérose en plaques : les immunomodulateurs (interférons-bêta et copolymères). Depuis peu, la médecine dispose de nouveaux traitements plus actifs – à manier aussi avec plus de précautions. « Il existe un vent d'espoir légitime », résume Caroline Papeix. C'est le second point qui distingue cette maladie : elle bénéficie d'un arsenal important de progrès diagnostiques et thérapeutiques qui s'enrichira bientôt. Mais comme pour tout traitement innovant, on manque de recul concernant l'innocuité de ces nouveaux médicaments dans la « vraie vie » et sur une plus large population.

« On n'a aucun moyen de prévoir, individuellement, la réponse au traitement ni le pronostic à long terme »

OLIVIER LYON-CAEN
neurologue à la Pitié-Salpêtrière

Et cette maladie reste marquée du sceau de l'incertitude. C'est le troisième point qui la singularise. « Malgré ces progrès majeurs, on reste face à une maladie chronique pour laquelle on n'a aucun moyen de prévoir, individuellement, la réponse au traitement ni le pronostic à long terme, tempère le professeur Olivier Lyon-Caen, neurologue à la Pitié-Salpêtrière. Et la démarche d'annonce diagnostique doit être extrêmement prudente, humble et respectueuse du patient. »

Dans la sclérose en plaques, la myéline – qui normalement accélère l'influx nerveux et protège le neurone – est attaquée par les cellules immunitaires des patients. Sa destruction provoque des

« plaques » disséminées dans le cerveau et la moelle épinière. Quand ces plaques touchent le nerf optique, elles peuvent entraîner une baisse de la vue. Quand elles atteignent la moelle épinière, une faiblesse musculaire, des fourmillements dans les bras ou les jambes... C'est « une affection polymorphe par excellence », écrivait en 1868 Jean-Martin Charcot, de la Pitié-Salpêtrière, un des premiers neurologues à décrire la maladie.

Dans 85 % des cas, la maladie évolue par poussées : le patient présente des symptômes qui persistent quelques jours ou semaines puis régressent spontanément, laissant un handicap résiduel dans un tiers des cas. Les poussées sévères sont traitées par des corticoïdes. Dans 15 % des cas, la maladie s'aggrave progressivement, sans poussées. Il existe aussi des formes bénignes.

Grâce aux progrès de l'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM), la sclérose en plaques peut désormais être diagnostiquée en un seul examen. « Cela permet de gagner un à deux ans par rapport aux années 2000. Et de proposer un traitement de fond plus précoce, assure Jean Pelletier. L'IRM permet aussi d'accélérer le développement des candidats médicaments, en mesurant leur effet sur le nombre de plaques. »

Mais l'avenir est aux techniques d'IRM non conventionnelles : IRM de diffusion, IRM fonctionnelle, IRM sodium..., qui mesurent le fonctionnement des axones, de la myéline, etc. « Les plaques de démyélinisation ne sont que la partie émergée de l'iceberg. L'IRM non conventionnelle en montre la partie immergée. Révélant que la sclérose en plaques est une maladie diffuse du système nerveux central », explique Jean Pelletier. Son centre, à Marseille, est le seul en France à faire de l'IRM sodium.

Quid des progrès des traitements de fond ? Les immunomodulateurs sont des traitements de « première ligne », administrés par voie injectable. Deux médicaments innovants, le natalizumab (voie injectable) et le fingolimod (voie orale), sont disponibles en France depuis 2007 et 2011. Ce sont des traitements « de seconde ligne » : plus actifs dans la prévention des poussées, ils ont

aussi un risque d'effets indésirables potentiellement graves. Ils sont réservés aux formes plus sévères. « Avec ces nouveaux médicaments, nous sommes tentés de dire aux malades que s'ils ont des poussées, c'est que le traitement ne marche pas. C'est un peu excessif », admet Caroline Papeix. Ces traitements de fond sont efficaces pour prévenir le handicap, qui s'accumule avec les poussées. Mais aucune étude randomisée ne permet, à ce jour, d'affirmer qu'ils réduisent le handicap à long terme.

À l'automne, deux nouveaux traitements de première ligne devraient être disponibles : le teriflunomide et l'acide fumarique. Ils présentent l'avantage d'une administration orale. Un autre traitement de fond, l'alemtuzumab, a obtenu fin 2013 une autorisation de mise sur le marché européenne en seconde ligne. Mais il vient d'être refusé par la Food and Drug Administration (FDA) américaine : très actif, il expose aussi à des risques d'effets indésirables graves.

Cette arrivée en force de nouveaux médicaments pose deux questions de fond. « Comment allons-nous positionner ces traitements les uns par rapport aux autres ? », s'interroge Catherine Lubetzki. Et comment assurer l'indispensable suivi renforcé, dans la « vraie vie », de leur efficacité et de leur toxicité ? C'est là une des missions de l'Observatoire français de la sclérose en plaques, mis en place en 2011. « Cette cohorte regroupe les données du suivi de 40 000 patients français. Elle permettra aux neurologues d'être beaucoup plus actifs dans la surveillance de ces traitements et de comparer leur efficacité », souligne la professeure Sandra Vukusic, du CHU de Lyon, qui coordonne cet observatoire.

La recherche s'attaque à un autre défi : la réparation de la myéline détruite. « Autour des plaques de démyélinisation, il existe des précurseurs des cellules qui fabriquent la myéline. Et nous avons identifié plusieurs voies de signalisation intervenant dans la migration de ces cellules vers les lésions et dans leurs capacités à régénérer la myéline détruite », indique Brahim Nait-Oumesmar, de l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (Inserm, la Pitié-Salpêtrière).

Une « kinésithérapie mentale » sur ordinateur

Elle se glisse dans la pièce d'un pas léger, comme en lévitation. Fine, fragile, effarouchée. Comme si elle voulait faire oublier sa présence. « On m'a annoncé ma sclérose en plaques un peu brutalement il y a dix ans, murmure Marine. Cette maladie, je ne l'accepterai jamais ! Mon corps m'a laissé tomber, je ne l'aime pas. Et le corps et l'esprit restent liés », poursuit cette jolie jeune femme de 28 ans.

La neurologue qui la suit depuis peu à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière en est restée étonnée : « On dirait que vous avez appris ce diagnostic il y a quinze jours ! » Elle a orienté Marine – comme encore en état de sidération – vers le service de psychiatrie de cet hôpital. Depuis deux mois, celle-ci s'y rend chaque semaine pour suivre une séance de remédiation cognitive assistée par ordinateur : « J'ai des problèmes

de concentration et de mémorisation. » Elle n'a aucun symptôme moteur, mais dit être « fatiguée, ralentie, dépressive ».

« Après le choc de l'annonce du diagnostic, le patient entre souvent dans une phase de dépression. Puis, il fait face à une anxiété chronique, liée au caractère imprévisible de cette maladie », explique le professeur Roland Jouvent, qui dirige ce service. Celui ou celle qui a fait une première poussée vit dans la menace permanente d'une rechute. Cette incertitude est très délétère au plan psychique. La sclérose en plaques (ou ses traitements) génère ainsi des troubles anxiodépressifs, souvent intriqués avec des altérations cognitives.

Ces troubles sont souvent négligés. Depuis 2009, le service du professeur Jouvent propose ainsi aux patients une remédiation cognitive : une séance par semaine, en hôpital de jour, à compléter par

trois séances à domicile. « C'est une kinésithérapie mentale qui vise à augmenter la souplesse cognitive des patients », poursuit le psychiatre. Un peu, dit-il, comme si on huilait les pignons d'un vélo pour dégraisser le changement de vitesse. Car « ce n'est pas l'intelligence qui est affectée dans la sclérose en plaques ».

De fait, Marine montre de singulières capacités réflexives. « Ma vie, c'est cette maladie qui m'obsède. Je me suis coupée de tout. Mes seules sorties, c'est l'hôpital et quelques déplacements à la fac. » Après avoir arrêté ses études de géographie, elle suit des cours de droit par correspondance.

La séance de remédiation commence. La jeune femme se lance dans « La tour de Hanoi », un classique du genre. Ce jeu consiste à déplacer des disques de diamètres variés d'une tour de départ à une

tour d'arrivée via une tour intermédiaire, en respectant des règles. « Nous laissons les patients se débrouiller seuls, puis nous leur livrons des stratégies quand ils sont bloqués », explique Odile Komano, ingénieure CNRS chargée de la remédiation cognitive.

Développement de la télémédecine

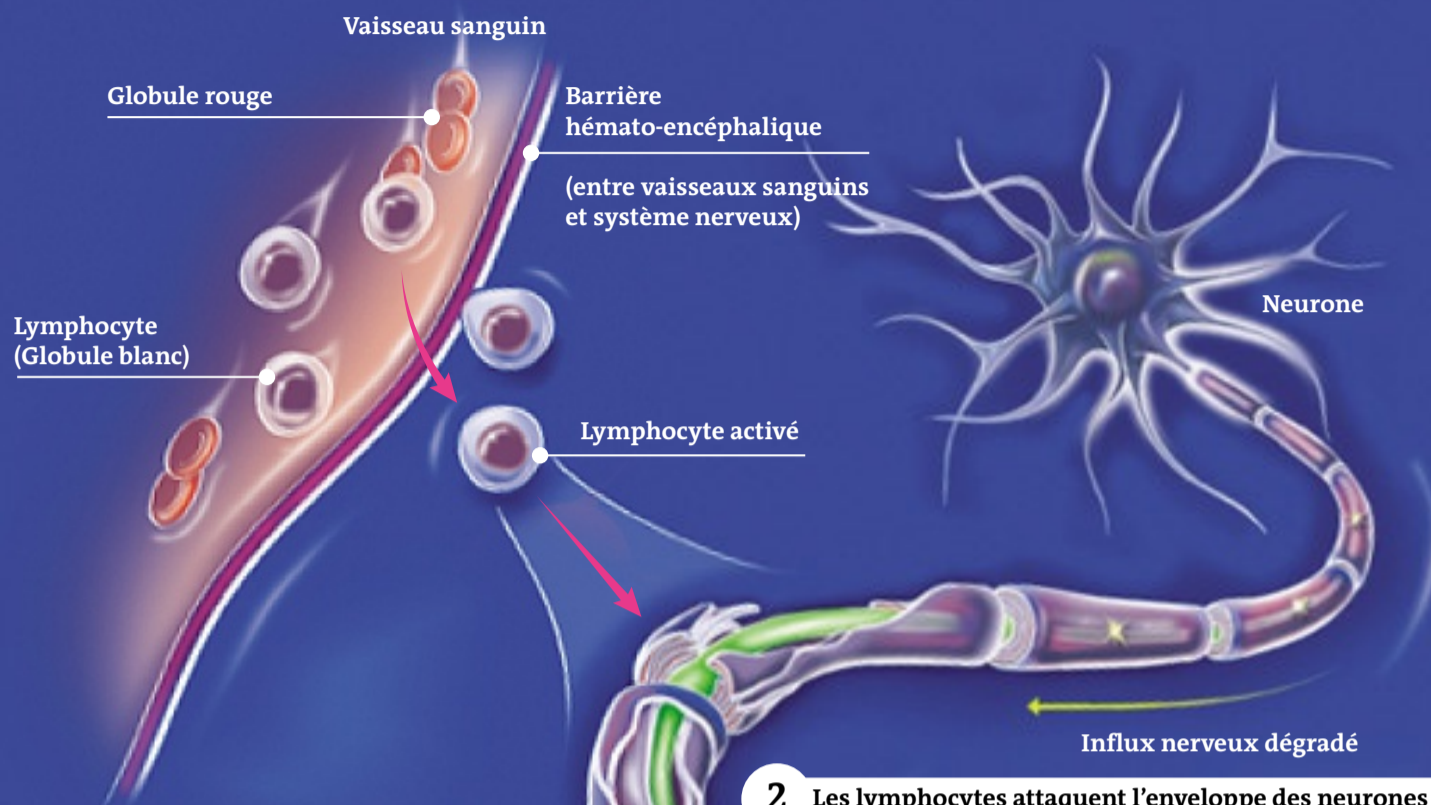
La thérapeute demande à Marine les difficultés qu'elle a rencontrées à domicile. Puis s'enchaînent les exercices d'attention et de mémoire sur ordinateur : « tiroirs secrets », « mémoire d'éléphant »... Si Marine déclare n'avoir plus aucune estime pour elle-même, elle n'a pas perdu son humour : dans les « figures enchevêtrées », elle sait qu'il faut chercher des repères extérieurs, mais s'obstine à scruter des détails intérieurs. « C'est mon côté tête, breton ! »

Ces *serious games* ont été développés grâce à une collaboration entre le CNRS et la société SBT (Scientific Brain Training). Ce sont des adaptations, plus spécifiques et interactives, de jeux conçus pour le grand public. Seul site en France à assurer cette prise en charge, la Pitié-Salpêtrière traite ainsi une trentaine de nouveaux patients par an. « L'avenir est au développement de la télémédecine pour étendre ce traitement », indique Roland Jouvent.

Pour Marine, il est trop tôt pour en apprécier les résultats. En parallèle, elle va entamer une thérapie cognitivo-comportementale. Cette double prise en charge devrait l'aider à retrouver confiance en elle – et à se réapproprier son destin. « Il s'agit de redonner aux patients les moyens du plaisir de l'esprit », relève Roland Jouvent. ■

De l'inflammation aux signes chimiques

1 Les lymphocytes franchissent la barrière hémato-encéphalique



2 Les lymphocytes attaquent l'enveloppe des neurones



3 Les conséquences chez le patient

Moelle épinière
Troubles moteurs, urinaires et/ou sexuels

Cerveau
Troubles visuels, sensitifs et/ou de l'équilibre

SOURCES : INSERM, CAROLE FUMAT

« La désocialisation est un vrai problème »

Dominique Farrugia, réalisateur et producteur, livre son témoignage de patient.

« J'avais 30 ans lorsqu'un diagnostic de sclérose en plaques m'a été annoncé. J'en ai aujourd'hui 51. J'ai d'abord tenté de garder ma maladie cachée : j'avais peur de perdre mon emploi. J'ai eu la chance d'avoir toujours pu continuer à travailler. Mais la désocialisation est un vrai problème pour la plupart des patients, atteints en pleine jeunesse.

La sclérose en plaques reste une maladie méconnue ou stigmatisante. On peut passer sa vie avec cette épée de Damoclès au-dessus sa tête. Ou bien penser à autre chose. Encore faut-il être occupé !

La fatigue revient beaucoup, il y a les problèmes de concentration, les difficultés de marche... D'où une perte fréquente de confiance en soi. Si l'on n'est pas entouré, on peut vite perdre pied. Et, si votre médecin ne vous donne pas un petit espoir, c'est très dur.

Il y a une dimension psychologique très forte dans cette maladie. J'ai eu cette autre chance d'être suivi par un psychologue qui m'a beaucoup aidé. Il m'a donné ce conseil : « Essayez de traiter la maladie comme une ennemie en vous levant chaque matin. Et non comme une amie en vous en plaignant. » Dans cette maladie, il faut sans cesse s'adapter.

J'ai rencontré tant de patients qui refusent la maladie, qui refusent de se soigner ! Une poussée de sclérose en plaques, c'est comme un feu de forêt : si la forêt est bien entretenue, il y aura moins de séquelles. Le versant positif, ce sont tous les progrès des traitements, mais aussi dans l'organisation de l'hôpital de jour. Dans certains établissements, on peut arriver dès 7 heures du matin, être traité pour une poussée et ressortir à 12 heures. Cela peut permettre de travailler l'après-midi. Le versant négatif, c'est qu'en France rien n'est fait pour les personnes handicapées. A Paris, une seule ligne de métro est équipée d'ascenseurs, les trottoirs ne sont pas adaptés...

Mais j'ai deux petites filles de 3 et 6 ans. Si je ne peux pas jouer au square avec elles comme un autre papa, nous avons trouvé d'autres moyens de partager de jolis moments... ■

PROPOS RECUEILLIS PAR FL. R.

Un tout premier essai clinique de remyélinisation commence avec un anticorps dit anti-Lingo, dirigé contre une molécule qui inhibe la myélinisation. « Plusieurs centaines de patients sont en cours de recrutement », dit Catherine Lubetzki. Au total, quatre essais ciblent la réparation de la myéline. Le congrès BRAINS, organisé mi-février par les laboratoires Novartis, en a dressé l'inven-

La recherche s'attaque à un défi : la réparation de la myéline détruite

taire. Il a pointé aussi le rôle des cellules microgliales, ces cellules immunitaires qui jouent un rôle actif, jusque-là négligé, dans les lésions irréversibles de l'axone.

La voie des cellules souches est aussi explorée. Comme dans ce travail publié en 2013 dans *Cell Stem Cell* par l'équipe américaine de Steve Goldman : dans le cerveau de souris atteintes d'une maladie de la myéline, les chercheurs ont greffé des cellules précurseurs d'oligodendrocytes, qui ont fabriqué une nouvelle myéline. Les cellules greffées dérivent de cellules souches pluripotentes humaines.

Reste cette « nouvelle frontière » à franchir : les formes progressives de sclérose en plaques, pour laquelle la médecine

reste démunie. « Un consortium international vient d'être créé contre ces formes », indique Catherine Lubetzki. Quelques essais ont été lancés. Dans *The Lancet* du 19 mars, une petite étude suggère un effet moteur positif d'une statine.

Pour faire le point sur ces progrès et leurs limites, la fondation Aide à la recherche sur la sclérose en plaques (Arsep) organise à Paris, le 5 avril, une rencontre entre patients, médecins et chercheurs.

Une certitude : dans cette maladie, la prise en charge doit être pluridisciplinaire. « Les patients nous reprochent souvent de laisser de côté les traitements qui les aident au quotidien », admet le pro-

fesseur Thibault Moreau, du CHU de Dijon. Pourtant les traitements symptomatiques ont aussi progressé. Comme avec ce nouveau médicament, la fampridine, qui augmente le périmètre de marche chez certains patients. Ou le fameux Sativex, à base de cannabis, qui sera disponible en 2015, contre les contractures musculaires.

Autre question délicate : celle du travail des patients. « Après dix ans d'évolution de la maladie, un quart d'entre eux seulement ont une activité professionnelle, malgré un handicap habituellement modéré », regrette Thibault Moreau. A la Clinique bourguignonne de la sclérose en

plaques, à Dijon, un bilan médical annuel est proposé aux malades, assorti d'une consultation avec une assistante sociale et un médecin du travail. « Cela permet souvent de mettre en place des aménagements simples pour maintenir un travail. »

« Plus que jamais, la prise en charge de la sclérose en plaques doit être globale, relève Olivier Lyon-Caen. Penser que l'on pourra traiter tous les problèmes des patients par le seul apport des médicaments est un leurre. Et plus la médecine progresse, plus il faut prendre en compte les interactions essentielles entre la vie émotionnelle et l'évolution de la maladie. » ■

Pourquoi les femmes sont-elles plus touchées ?

C'est une énigme qui défie les neurologues. Depuis le XIX^e siècle, on sait que la sclérose en plaques touche davantage les femmes. Dans les années 1950, le sex ratio était de deux femmes pour un homme. Il est aujourd'hui de trois, voire quatre femmes pour un homme.

La maladie résulte d'interactions complexes entre des gènes prédisposants (intervenant dans l'immunité) et des facteurs de risque environnementaux. « En 2014, on ne sait toujours pas pourquoi une personne donnée déclare une sclérose en plaques », admet la professeure Sandra Vukusic, qui coordonne l'Observatoire français de la sclérose en plaques.

Dans un couple de vrais jumeaux, quand un des deux est atteint, le risque pour le second n'est que d'un tiers : la génétique est

loin de tout expliquer. Quant aux facteurs environnementaux, les suspects sont multiples. On incrimine des infections virales durant l'enfance ou l'adolescence, comme la mononucléose infectieuse. Mais aussi des carences en vitamine D, liées à un ensoleillement réduit : « Plus on habite loin de l'équateur, plus le risque augmente », indique Sandra Vukusic. Ce gradient Nord-Sud connaît des variations régionales.

La contraception orale suspectée

Il existe aussi un gradient socio-économique. « En Corée du Sud, l'incidence de la sclérose en plaques a grimpé avec l'essor du niveau de vie », note Caroline Papeix, neurologue à la Pitié-Salpêtrière. L'obésité a aussi été associée à un risque accru – sans lien causal établi.

Mais comment expliquer l'augmentation féminine de la maladie ? Certains suspectent le tabac, en raison du nombre croissant de fumeuses. Il pourrait aggraver le handicap, mais « ne peut à lui seul déclencher la maladie », relève Sandra Vukusic.

Reste une explication controversée : la contraception orale. On sait que la grossesse protège des poussées, tandis que le post-partum les réactive chez un tiers des patientes. Mais, jusqu'ici, toutes les études sur la contraception ont été négatives. Une étude américaine sera présentée fin avril au congrès de l'American Academy of Neurology : elle suggère une augmentation de 35 % du risque sous contraception orale. « Un résultat à prendre avec précaution », estime le professeur Thibault Moreau, du CHU de Dijon. ■