



HAL
open science

La sclérose en plaques : physiopathologie, thérapeutiques actuelles et futures

Meriem Azouni Rajhi

► **To cite this version:**

Meriem Azouni Rajhi. La sclérose en plaques : physiopathologie, thérapeutiques actuelles et futures. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01203485

HAL Id: dumas-01203485

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01203485>

Submitted on 23 Sep 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2015

**LA SCLEROSE EN PLAQUES : PHYSIOPATHOLOGIE,
THERAPEUTIQUES ACTUELLES ET FUTURES**

**THÈSE
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT**

Meriem AZOUNI (épouse RAJHI)

Né(e) le 19/04/1988 à La Tronche

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 06 juillet 2015

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mme. Diane GODIN-RIBUOT, Professeur de Physiologie-Pharmacologie à l'UFR de
Pharmacie de Grenoble.

Membres :

M. Christian DROUET, Professeur d'Immunologie médicale à l'UFR de Pharmacie de
Grenoble.

M. Olivier CASEZ, Docteur en Neurologie au CHU de Grenoble.

Mme. Raphaëlle GERMI, Maître de conférences en Microbiologie et Praticien Hospitalier
au CHU de Grenoble.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Christophe RIBUOT**Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Delphine ALDEBERT****Année 2014-2015****ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE**

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT**	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM_UMR SNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	ThEMAS TIMC-IMAG (UMR CNRS 5525)
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	BELLET	Béatrice	D5	-
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA/UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	CRI Inserm/UJF U823, équipe 5
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX, TIMC-IMAG
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	DELETRAZ-DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) UCB

UFR de Pharmacie de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70
Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER.

Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr



MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA, Inserm U1055
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	DURMORT-MEUNIER	Claire	D1	I.B.S
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2-Inserm U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL-CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2-Inserm U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA, Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2-Inserm U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	IRTSV
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF-CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX, TIMC-IMAG
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PERES	Basile	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF

UFR de Pharmacie de Grenoble



DOMAINE DE LA MERCI
38706 LA TRONCHE CEDEX – France
TEL : +33 (0)4 76 63 71 72
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Lantou FAURE NEUHAUSER Lanto.Faure@ujf-grenoble.fr

MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2-Inserm U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
PAST	TROILLER	Patrice	D5	-
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	D2	DPM, UJF/CNRS UMR 5063

**** D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »**

D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »

D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments » (O3-PAM)

D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »

D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »

D6 : Département « Anglais »

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche Institut
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
et de Cognition et Ontogenèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse
IPB :
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MCU : Maitres de Conférences des Universités
MCU-PH : Maitres de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeurs des Universités
PU-PH : Professeurs des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR : Unité Mixte de Recherche
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

Au Professeur Christian Drouet, un grand merci pour votre aide durant la rédaction de cette thèse.

Au Professeur Diane Godin-Ribuot, merci d'avoir accepté de présider mon jury, j'en suis très honorée.

Au Docteur Olivier Casez, un grand merci pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury, pour votre aide et pour l'intérêt que vous portez à ce travail.

Au Professeur Raphaëlle Germi, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A ma mère, merci pour ton soutien incontestable maman et pour ton aide immense durant toutes ces années d'études. Tu as été toujours là pour moi, tu m'as encouragé et pris soin de moi, et plus encore... Alors pour tout cela je te dis MERCI MAMAN ! Je t'aime.

A mon mari, merci pour ton soutien, ton aide et pour ta présence précieuse auprès de moi. Merci pour m'avoir redonné confiance en moi, pour m'avoir montré que j'étais capable d'y arriver et pour tout le reste...

A ma petite fille Ihssenou, que j'aime tant. Merci d'avoir embelli notre vie à ton ebi et moi !

A mes beaux-parents, merci d'avoir été là pour moi et pour ihssene. Vous vous êtes occupés d'elle et vous avez pris soin d'elle lorsque j'étais occupé par mon travail de thèse, je vous en suis très reconnaissante.

A mes grands frères, Riadh et Belgacem, merci pour votre aide et votre « protection » .

A ma sœur Fatma, merci la grosse pour ton aide et ton soutien. Merci à vous, pour tous ses bons moments passés ensemble en famille. Je vous aime !

A ma belle-sœur Raja, merci pour tes nombreux encouragements et conseils smina ! et pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble.

A mon autre belle-sœur, Séverinou, merci pour ton soutien et bienvenue dans notre famille !

A ma meilleure amie, Amane, merci d'avoir été là pendant toutes ces années mon pti rond ! Je suis très heureuse d'avoir fait ta connaissance, et fière d'avoir une amie, une sœur comme toi.

A toutes mes autres amies de la fac, Jihen (ma binôme et mon agenda personnelle !), Zahirou et Ilter merci pour toutes ces années de pharma passées ensemble. On a bien bossé, et bien rigolé !

Table des matières

Liste des enseignants.....	2
Remerciements	5
Table des matières.....	6
Liste des abréviations.....	12
Liste des figures.....	16
Liste des tableaux.....	19
Introduction.....	20

Première partie : La maladie de la Sclérose en plaques

I. Historique.....	23
II. Epidémiologie.....	25
1. Prévalence de la sclérose en plaques en France.....	26
2. Incidence de la sclérose en plaques en France.....	27
III. Etiologies.....	28
1. Facteurs génétiques.....	28
1.1 Système HLA.....	29
1.2 Régions non HLA.....	31
2. Facteurs infectieux.....	33
2.1 Hypothèse du mimétisme moléculaire.....	33
2.2 Hypothèse rétrovirale.....	34
3. Facteurs environnementaux.....	36
3.1 Vitamine D et système immunitaire.....	37

3.2 Le tabac	40
3.3 Les vaccins.....	41
3.3.1 Vaccin contre l'hépatite B.....	41
3.3.2 Vaccin contre le Human papillomavirus (HPV) : Gardasil®.....	42
IV. Physiopathologie	43
1. Anatomopathologie.....	44
1.1 Les plaques de démyélinisation.....	44
1.2 Les quatre profils de démyélinisation.....	46
2. Les formes cliniques évolutives de la sclérose en plaques.....	47
3. La poussée et le syndrome clinique isolé.....	49
4. L'échelle EDSS.....	51
V. La Sclérose en plaques : un dysfonctionnement de l'immunité cellulaire.....	53
1. Les lymphocytes T, acteurs majeurs de la maladie.....	53
1.1 Les lymphocytes T CD4+ helper.....	53
1.2 Les lymphocytes Th1	55
1.3 Les lymphocytes Th17.....	55
1.4 Les lymphocytes T CD8+.....	56
2. Les lymphocytes B et anticorps.....	57
3. Les lymphocytes T régulateurs.....	59
4. Les auto-antigènes impliqués.....	62
5. Hypothèses de l'activation des lymphocytes T autoréactifs en périphérie.....	62
6. Traversée de la Barrière Hémato-Encéphalique.....	64
7. Mécanismes lésionnels au sein du système nerveux central.....	65

VI. Diagnostic.....	70
1. Critères cliniques.....	70
2. L'imagerie par résonance magnétique (IRM).....	70
3. Etude du liquide céphalo-rachidien(LCR).....	73
4. Les potentiels évoqués (PE).....	76
VII. Expression clinique.....	77
1. Phase initiale.....	77
1.1 Troubles moteurs.....	77
1.2 Troubles visuels : la névrite optique rétrobulbaire (NORB).....	77
1.3 Troubles sensitifs.....	78
1.4 Atteinte du tronc cérébral.....	78
2. Phase d'état.....	78
2.1 Troubles vésico-sphinctériens et sexuels.....	78
2.2 La fatigue.....	79
2.3 Troubles cognitifs.....	79
2.4 Douleurs.....	79
VIII. Sclérose en plaques et grossesse.....	81
1. Effets de la grossesse sur la maladie.....	81
2. Traitements.....	82
2.1 De la poussée.....	82
2.2 De fond.....	83

Deuxième partie : Les traitements

IX. Traitements actuels.....	86
1. De la poussée.....	86
1.1 Par corticoïdes.....	86
1.2 Par échanges plasmatiques.....	87
2. De fond.....	87
2.1 Les traitements immunomodulateurs.....	87
2.1.1 Interférons béta (Betaferon®, Avonex®, Rebif® et Extavia®)...	88
2.1.2 Acétate de glatiramère (Copaxone ®).....	94
2.2 Les traitements immunosuppresseurs.....	98
2.2.1 Mitoxantrone (Elsep®).....	99
2.2.2 Cyclophosphamide (Endoxan®).....	102
2.2.3 Azathioprine (Imurel®).....	103
2.2.4 Methotrexate.....	104
2.2.5 Mycophénolate mofétil (Cellcept®).....	104
2.3 Les anticorps monoclonaux.....	105
2.3.1 Natalizumab (Tysabri®).....	105
2.3.2 Alemtuzumab (Lemtrada®).....	111
2.3.3 Rituximab (Rituxan®).....	114
2.4 Les traitements par voie orale.....	115
2.4.1 Fingolimod (Gilenya®) : premier traitement oral de la sclérose en plaques.....	115

2.4.2	Teriflunomide (Aubagio®)	124
2.4.3	Diméthylfumarate (Tecfidera®)	128
X.	Traitements futurs	134
1.	Laquinimod	134
2.	Daclizumab	138
3.	Ocrelizumab	139
4.	Ofatumumab	140
5.	Interférons bêta-1a pégylé	140
6.	Anticorps anti-GNpAC1	141
7.	Simvastatine	142
8.	Vitamine D et syndrome clinique isolé	142
9.	La remyélinisation	143
9.1	La remyélinisation endogène	144
9.1.1	Anti-LINGO 1, anticorps monoclonal humanisé	144
9.1.2	Molécules PSA-NCAM	145
9.1.3	Mobilisation des cellules souches neurales endogènes	145
9.2	La remyélinisation exogène	146
9.2.1	Autogreffe de cellules souches hématopietiques	146
9.2.2	Greffe de cellules souches mesenchymateuses autologues	148
9.2.3	Le MD1033 (biotine à fortes doses)	148
10.	La neuroprotection	149
8.1	Amiloride, Ibutilast et Riluzole	149
8.2	Fumarate de quétiapine	152

XI. Stratégies thérapeutiques.....	153
XII. Traitements symptomatiques.....	156
1. Traitement de la spasticité.....	156
2. Traitement de la fatigue.....	157
3. Traitement des douleurs.....	158
4. Traitements des troubles urinaires, digestifs et sexuels.....	159
5. Traitement des mouvements anormaux (tremblements, troubles de la coordination et de l'équilibre).....	159
6. Traitement contre les troubles de la marche : la Fampridine (Fampyra®).....	160
XIII. Prise en charg multidisciplinaire : rôle du pharmacien.....	161
Conclusion.....	165
Bibliographie.....	167
Annexes.....	189
Annexe 1 : Cas clinique.....	189
Annexe 2 : Systèmes fonctionnels.....	191
Annexe 3 : Critères diagnostic de McDonald 2010.....	194
Serment de Galien.....	196
Résumé.....	197

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALD : Affection de longue durée

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

ARN : Acide ribonucléique

ASAT- ALAT: Aspartate Amino Transférase - Alanine Amino Transférase

BAV : Bloc auriculo-ventriculaire

BCR : B cell receptor

BHE : Barrière hémato-encéphalique

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CNAMTS : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

CSM : Cellules souches mésenchymateuses

DC : Cellule dendritique

EAE : Encéphalite auto-immune expérimentale

EBV : Epstein-barr virus

ECG : Electrocardiogramme

ECTRIMS : European committee for treatment and research in multiple sclerosis

EDSS : Expanded disability status scale

FDA : Food and drug administration

FIS : Fatigue impact scale

FLAIR : Fluid attenuated inversion recovery

GACVS : comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale

HERV : Human endogenous retrovirus

HHV-6 : Human herpes virus 6

HLA : Human leucocyte antigen

HPV: Human papillomavirus

HSV : Herpes simplex virus

ICAM : Intercellular adhesion molecule

IFN : Interférons

IgG : Immunoglobulines de type G

IL : Interleukine

IL7RA et IL2RA : chaîne alpha du récepteur à l'IL7 et l'IL2

IMSGC : International multiple sclerosis genetics consortium

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineux

LB : Lymphocyte B

LCR : liquide céphalo-rachidien

LEMP : Leucoencéphalite multifocale progressive

LFA-1 : Leucocyte function associated antigen-1

LT : Lymphocyte T

LTreg: Lymphocyte T régulateur

LTh : Lymphocyte T helper

MAG: Myelin associated glycoprotein

MBP: Myelin basic protein

MMP: Métalloprotéinases

MOG: Myelin oligodendrocyte glycoprotein

MSRV : Multiple sclerosis-associated retrovirus

MTX : Méthotrexate

MUI : Millions d'unité internationale

NFS : Numération de formule sanguine

NORB : Névrite optique rétro-bulbaire

PAMP : Pathogen associated molecular patterns

PCR : Polymerase chain reaction

PE : Potentiels évoqués

PLP : Proteolipid protein

PRR : Patterns recognition receptor

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SC : Sous-cutané

SCI : Syndrome clinique isolé

SEP : Sclérose en plaques

SEP-RR : Sclérose en plaques récurrente-rémittente

SEP-SP : Sclérose en plaques secondairement progressive

SEP-PP : Sclérose en plaques progressive primaire

SNC : Système nerveux central

SNP : Single nucleotide polymorphism

SRI : Syndrome radiologiquement isolé

TGF : Transforming growth factor

TLR : Toll-like receptor

TNF : Tumor necrosis factor

VDR: Récepteur nucléaire à la vitamine D

VCAM : Vascular cell adhesion molecule

VLA-4 : Very late activation antigen-4

Liste des figures

Figure 1: Image des lésions médullaires, tirée de l'ouvrage de Robert Carswell

Figure 2 : Prévalence de la Sclérose en plaques dans le monde

Figure 3 : Prévalence de la Sclérose en plaques chez les agriculteurs français en 2003

Figure 4 : Risque de développer la Sclérose en plaques suivant le degré de parenté avec un individu atteint

Figure 5 : Cartographie génétique du CMH : le locus HLA sur le chromosome 6

Figure 6 : Locus 6p21–6p23 et Sclérose en plaques. Le gène HLA-DRB1*1501 est le gène qui représente la plus importante susceptibilité de la sclérose en plaques

Figure 7 : Représentation d'un Single Nucleotide Polymorphism (SNP)

Figure 8 : Modèle représentant l'activation immunitaire périphérique et la neuro-inflammation induite par l'HERV-W

Figure 9 : Prévalence de la Sclérose en plaques dans le monde et migrations.

Figure 10 : Relation entre la latitude, l'exposition aux rayons UVB et la prévalence régionale pour 100000 habitants parmi les agriculteurs français

Figure 11 : Actions de la Vitamine D sur le système immunitaire

Figure 12 : Physiopathologie de la Sclérose en plaques

Figure 13 : La pathogénèse de la SEP.

Figure 14 : Les quatre principaux profils de démyélinisation dans la SEP

Figure 15: Évolution du handicap pour les trois formes de Sclérose en Plaques au cours du temps

Figure 16 : Evolution de la sclérose en plaques

Figure 17 : Echelles EDSS

Figure 18 : Différenciation des lymphocytes T CD4+ naïfs en lymphocytes T helper

Figure 19: Développement et migration des lymphocytes B : représentation de leur implication dans la sclérose en plaques

Figure 20 : Rôle des lymphocytes T régulateurs dans l'EAE

Figure 21 : Mécanismes possibles d'activation des lymphocytes T auto-réactifs en périphérie

Figure 22 : Passage des lymphocytes activés à travers la BHE.

Figure 23 : Mécanismes lésionnels de la sclérose en plaques au sein du SNC

Figure 24 : Mécanismes de compensation des lésions axonales

Figure 25 : (a) IRM cérébrale en T2 (b) Lésions T1 prenant le gadolinium

Figure 26 : Exemple d'IRM médullaire en séquence T2. Hypersignal intramédullaire C3-C4

Figure 27 : Représentation des bandes oligoclonales d'IgG au cours de la sclérose en plaques

Figure 28 : Représentation de l'examen des potentiels évoqués

Figure 29 : Taux annualisé de poussées pour chaque trimestre dans l'année avant la grossesse, pendant la grossesse, et dans les deux années suivant l'accouchement

Figure 30 : Schéma des différents modes d'action possibles de l'acétate de glatiramère

Figure 31 : Les différentes zones d'injection possibles

Figure 32 : Mode d'action du natalizumab dans la SEP

Figure 33 : Représentation schématique des deux phases de traitement du Lemtrada® et de sa surveillance biologique

Figure 34 : Circulation des lymphocytes du ganglion lymphatique vers les tissus périphériques en fonction du gradient de concentration S1P

Figure 35 : Action du fingolimod sur le système immunitaire

Figure 36 : Taux annualisé de poussée au cours de l'étude FREEDOMS comparant l'efficacité du fingolimod au placebo

Figure 37 : Taux annualisé de poussées au cours de l'étude TRANSFORMS comparant l'efficacité du fingolimod à l'IFN β -1a IM

Figure 38 : Taux annualisé de poussées et progression du handicap lors de l'étude CONFIRM comparant l'efficacité du diméthylfumarate à l'acétate de glatiramère et placebo

Figure 39 : Diminution des bouffées congestives au cours du temps chez les patients traités par diméthylfumarate au cours des essais cliniques

Figure 40 : Mécanismes d'action potentiels du Laquinimod (

Figure 41 : Taux annualisés de poussées du laquinimod lors de l'étude BRAVO versus placebo et IFN beta-1a

Figure 42 : Représentation de la cible thérapeutique de l'anticorps GNbAC1 : la protéine de l'enveloppe du rétrovirus HERV-W.

Figure 43 : Effets de l'ibudilast sur la diminution du volume cérébrale au cours des deux ans de l'étude

Figure 44 : Schéma thérapeutique en 2015

Figure 45 : Classification des traitements actuels et futurs en fonction de leur efficacité et de leur toxicité

Liste des tableaux

Tableau 1 : Echelle EDSS

Tableau 2 : Les différents acteurs dans le dysfonctionnement immunologique de la sclérose en plaques

Tableau 3 : Diagnostic différentiel de la présence d'une distribution oligoclonale (DO) d'anticorps dans le liquide céphalo-rachidien

Tableau 4 : Répartition des atteintes présentes au cours de la sclérose en plaques

Tableau 5 : Résumé des effets des traitements de la sclérose en plaques sur la grossesse et la conduite à tenir en cas de désir de grossesse et d'allaitement.

Tableau 6 : Description des quatre interférons bêta disponibles pour le traitement de la SEP

Tableau 7 : Résumé des résultats des études de phase III des trois interférons beta versus placebo

Tableau 8 : Mitoxantrone : résultats des trois études

Tableau 9 : Récapitulatif des traitements de fond disponible dans la prise en charge de la SEP

Tableau 10 : Liste des candidats retenus pour les essais cliniques au cours de l'étude MS-SMART

Tableau 11 : Tableau comparatif des traitements de fond injectables dans la SEP

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est **une maladie inflammatoire chronique invalidante du système nerveux central (SNC)**. Première cause de handicap non traumatique de l'adulte jeune en France, elle affecte environ une personne sur 1000 et touche principalement les femmes entre 20 et 40 ans, avec un sexe ratio femmes-hommes de 2,6 .

La SEP est caractérisée par une **atteinte inflammatoire du SNC** dont la conséquence est la **destruction des gaines de myéline des axones**, formant des **plaques de sclérose** disséminées dans le cerveau et la moelle épinière. Cette maladie évolue par poussée, chaque poussée correspond à plusieurs manifestations neurologiques pendant au moins 24h, qui perdure pendant 3 à 4 semaines. Il faut au moins deux lésions distinctes dans le SNC pour qu'on puisse parler de sclérose en plaques. On parle alors de **dissémination lésionnelle dans le temps et dans l'espace**. Ces lésions ont pour conséquences une **altération de la conduction des messages nerveux**. Les symptômes varient en fonction de la localisation de ces lésions mais l'évolution est le plus souvent imprévisible.

La SEP est ainsi caractérisée par deux composantes :

- **l'inflammation**, correspondant à la survenue de symptômes cliniques, les poussées, et à la survenue de lésions inflammatoires focales dans le SNC
- **la neurodégénérescence**, qui se traduit cliniquement par la progression du handicap et radiologiquement par l'atrophie cérébrale (diminution du volume cérébral). Cette neurodégénérescence est précoce et chronique.

Aucun signe clinique ni paraclinique n'est spécifique de la SEP et il n'existe pas de marqueur biologique spécifique de la SEP. Néanmoins, **l'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) ainsi que l'imagerie par résonance magnétique (IRM)**, ont révolutionné l'approche de la maladie. Ces deux techniques concourent grandement au diagnostic sans être jamais spécifiques de la SEP.

De nombreuses questions perdurent quant à l'origine de la maladie. Il apparaît toutefois que la SEP est une affection causée par plusieurs facteurs : l'immunité, la génétique, l'environnement, et les infections par des agents pathogènes (virus, bactéries).

Ce manuscrit est divisé en deux grandes parties. Dans la première partie, consacrée à la définition de la maladie de la SEP : nous évoquerons successivement l'épidémiologie, les étiologies, et la physiopathologie de la maladie..La deuxième partie sera consacrée aux traitements actuels et futurs de la SEP.

Première partie :

LA MALADIE DE LA SCLEROSE EN

PLAQUES

I. Historique

C'est **Jean-Martin Charcot** (1825-1893), neurologue français à la clinique de la Salpêtrière, qui en 1868, **a donné la première description précise de la maladie et de son évolution.**

La maladie n'est pourtant pas nouvelle (autres cas connus : une femme du peuple Viking, Lidwine de Schiedam au XIVe siècle, Auguste d'Este). Le système nerveux fut décrit pour la première fois en 1824.

La sclérose en plaques est mentionnée pour la première fois par les termes « sclérose en île », dans l'ouvrage « Anatomie pathologique du corps humain », écrit par Jean Cruveilhier (1791–1874), chirurgien français. Puis dans l'atlas « Pathological anatomy » de l'écossais Robert Carswell (1793-1857) en 1838 dans lequel sont dessinées les lésions de la moelle épinière (*Papeix 2011*).

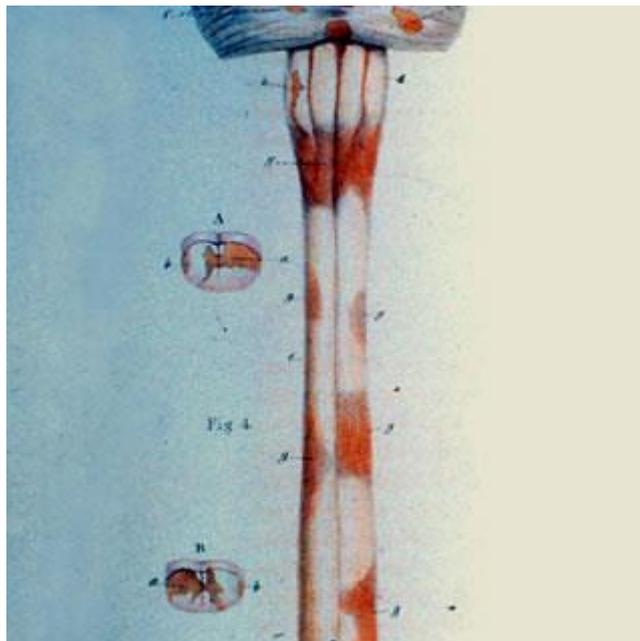


Figure 1. Image des lésions médullaires, tirée de l'ouvrage de Robert Carswell (D'après Papeix 2011).

Les principales anomalies histologiques de la maladie (inflammation et démyélinisation axonale) ont été établies dans les années 1860 : Eduard Rindfleisch nota en 1863 la présence d'infiltrats inflammatoires périvasculaires au sein des plaques de sclérose. Il évoque la possibilité que cette inflammation soit responsable de la démyélinisation (*Papeix 2011*).

En 1866, le terme "sclérose en plaques" est utilisé pour la première fois par Alfred Vulpian, collègue de Jean-Martin Charcot, au lieu de l'ancien terme de "sclérose en tâches ou en îles". (Traitements de l'époque: doses d'argent, d'iode, d'arsenic, électrochocs et bains d'eau froide).

Et c'est en **1868** que le **Dr Jean Martin Charcot, neurologue et professeur d'anatomopathologie, donne une description précise des lésions observées dans la sclérose en plaques**. Sur des coupes anatomiques de cerveau et moelle épinière, il observa de petites lésions, « scléroses », disséminées sous formes de « plaques ». Il mentionnera ensuite que ce sont ces plaques qui provoquent les symptômes de la maladie. C'est lui qui lui donnera définitivement le nom de sclérose en plaques. Il la différencia de la maladie de Parkinson qu'il avait décrite quelques années plus tôt sous le nom de « paralysie agitante ». La même année, il confirme l'existence d'une autre maladie, la sclérose latérale amyotrophique (SLA), connue sous le nom de maladie de Charcot.

Dans sa description des symptômes cliniques, Charcot s'est beaucoup inspiré d'une de ses servantes, qui présentait trois symptômes particuliers : une élocution mal articulée (dysarthrie), des mouvements saccadés des yeux (nystagmus) et un tremblement des bras lorsqu'elle voulait prendre un objet (tremblement intentionnel) (triade de Charcot). Charcot avait posé le diagnostic de syphilis de la moelle épinière, mais à l'autopsie il découvrit les "petites tâches" typiques de la SEP et fit ainsi la première corrélation anatomo-clinique. (*Papeix 2011, Kerschen 2010*).

En 1930 apparaissent les premières études épidémiologiques : Russel Brain est le premier à collecter des informations sur la fréquence, l'âge d'apparition de la SEP.

II. Epidémiologie

La SEP est une maladie fréquente avec une prévalence qui augmente avec la latitude. Il existe un gradient Nord-Sud. Les pays de l'Europe du nord et l'Amérique du Nord appartiennent à la zone à plus haut risque (plus de 100 cas pour 100000 habitants). La maladie est rare en Asie, Amérique du sud et en Afrique Noire (moins de 5 cas pour 100000 habitants). En France, la prévalence est estimée à 60 pour 100000 habitants avec 2000 nouveaux cas répertoriés chaque année (Figure. 2) (Milo et al. 2010).

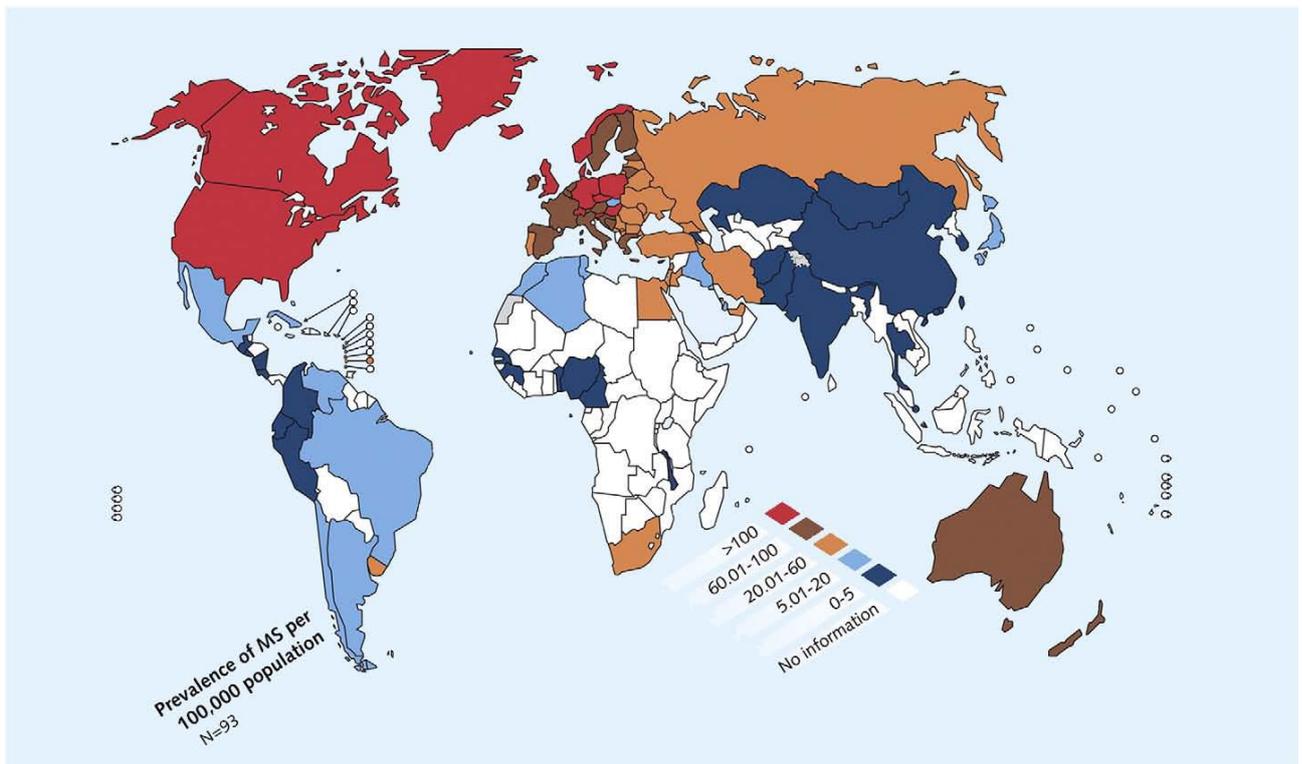


Figure 2. Prévalence de la Sclérose en plaques dans le monde (D'après Milo et al. 2010)

Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes avec un sex-ratio de 1 homme pour 3 femmes environ (Zalc 2014). Cette augmentation de l'incidence chez les femmes semble être due à des différences physiologiques, notamment hormonales. En effet, les faibles taux d'œstrogènes retrouvés au cours de la vie d'une femme, semble augmenter la sécrétion de cytokines Th1 pro-inflammatoires, alors qu'un taux élevé d'œstrogènes, comme au cours de la grossesse, et la testostérone à taux élevé chez l'homme favorisent la voie TH2 anti-inflammatoire (Whitacre et al.1999, Tintoré et al. 2009). La maladie débute chez l'adulte jeune entre 20 et 40 ans dans 70% des cas. Elle commence rarement avant 20 ans (10%) ou après 40 ans (20%).

1. Prévalence de la Sclérose en plaques en France

Une première étude réalisée en 2003 grâce aux données d’Affection de Longue Durée (ALD) de la Mutualité Sociale Agricole (MSA) avait révélé une prévalence de 65,5 cas de SEP pour 100 000 habitants (96.3 pour 100000 habitants chez les femmes et 41.9 habitants pour 100000 habitants chez les hommes) (Fromont *et al.* 2010, Fromont *et al.* 2011). Cette étude a également mis en évidence des variations régionales de la prévalence selon un gradient nord-est sud-ouest (Figure. 3) Mais la MSA ne couvre que 7% de la population française et ne reconnaît que 2 667 patients ayant une ALD-SEP ; elle n’est donc pas représentative (Moreau 2012).

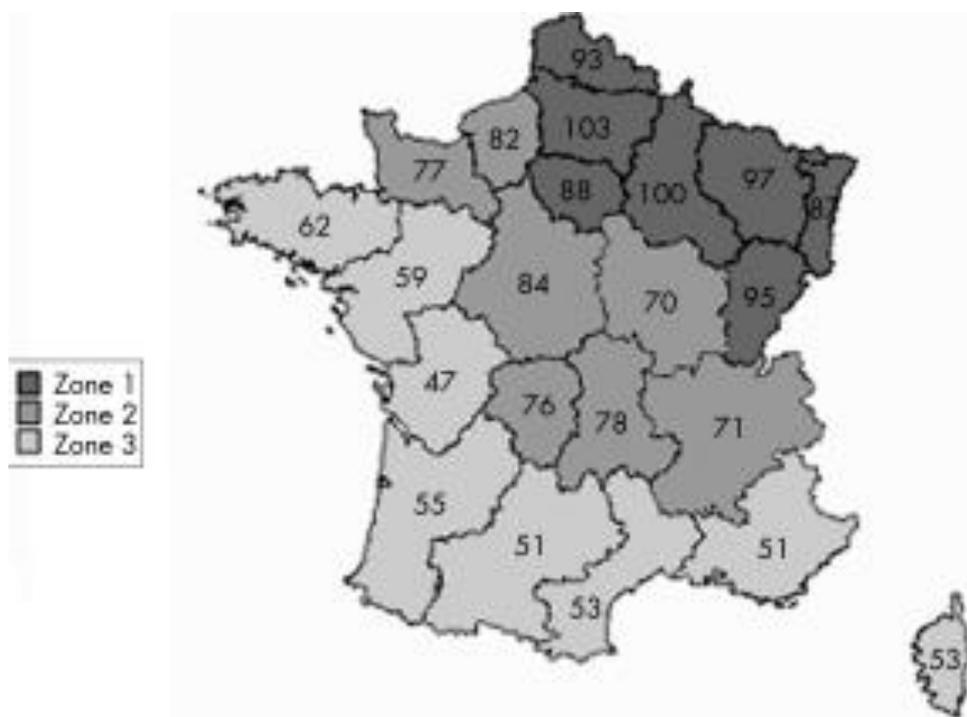


Figure 3. Estimation des prévalences régionales de sclérose en plaques pour 100000 habitants parmi les agriculteurs français, en 2003. (D’après Vukusic *et al.* 2007)

Afin d’obtenir des résultats plus représentatifs de la population française, une étude a été menée en 2004, à partir des données d’ALD-SEP de la Caisse Nationale d’Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS). La prévalence a été évaluée à 94,7 cas de SEP pour 100 000 habitants. Cette étude couvre 87% de la population française soit 52 millions d’habitants. Une étude parallèle menée en 2004 par le réseau LORSEP (réseau lorrain pour la prise en charge de la SEP), impliquant tous les patients atteints de SEP en Lorraine, a montré que la

prévalence était estimée à 120 cas pour 100 000 habitants (*Debouverie et al. 2007, Handel et al. 2010*).

Ces études montrent que l'utilisation de bases de données différentes au sein d'un même pays peut conduire à des estimations discordantes. On peut expliquer ces différences par l'hétérogénéité des populations étudiées : population agricole qui est plus âgée et moins féminine que la population urbaine, plus jeune, et plus mixte. Il est donc difficile d'établir une carte précise de la prévalence de la SEP.

2. Incidence de la Sclérose en plaques en France

Une première étude évaluant l'incidence de la SEP en France a été réalisée entre 1993 et 1997 à Dijon. Elle estimait l'incidence à 4,3 par an pour 100 000 habitants de moins de 60 ans (*Moreau et al. 2000*). Par la suite, d'autres études de population à l'échelle régionale ont été réalisées, notamment celle du réseau LORSEP, où l'incidence en Lorraine entre 1990 et 2002 fut évaluée à 5,5 pour 100 000 habitants parmi les femmes et 3,2 pour 100 000 habitants parmi les hommes (*Debouverie et al. 2007*).

La SEP affecte aujourd'hui entre 70 000 et 90 000 patients en France (soit environ une personne sur 1000), avec une incidence annuelle probable de 4 à 7 pour 100 000 habitants (soit environ 2500 à 4000 nouveaux cas par an) (*HAS ALD 2006*).

L'interprétation du gradient de distribution de la SEP n'est pas la même dans tous les pays, ni même au sein d'un même pays. On a donc suggéré la présence d'un facteur environnemental. Il a également été établi qu'un facteur génétique pouvait être à l'origine de la maladie.

III. Etiologies

Bien que la maladie soit décrite depuis le 19^{ème} siècle, les causes exactes de la SEP restent inconnues à ce jour. Cependant, la SEP est considérée comme une maladie multifactorielle résultant de la conjonction de facteurs génétiques et environnementaux. Les scientifiques considèrent que le déclenchement de la maladie est probablement induit à la fois par des facteurs génétiques propres à chaque individu, des facteurs environnementaux et des facteurs infectieux, notamment viraux.

1. Facteurs génétiques

En raison d'une fréquence plus élevée dans les fratries, les scientifiques soupçonnent depuis longtemps une part de génétique dans l'origine de la SEP. En effet, dans 10 % à 15% des cas, plusieurs membres d'une même famille sont atteints (formes familiales). Mais la SEP n'est pas une maladie héréditaire, il existe une susceptibilité génétique, c'est-à-dire des facteurs génétiques favorables à son développement, sous l'influence d'autres facteurs (notamment environnementaux) (Zalc 2014). Ainsi, plusieurs membres d'une même famille peuvent être touchés : la famille d'un malade a ainsi plus de risque d'être touchée que la population générale (Figure. 4). La prévalence de la maladie chez un apparenté d'un patient atteint de SEP est plus élevée entre frères et sœurs (4%), comparé aux parents (2.75%). Alors que chez les jumeaux monozygotes le degré de concordance est de 25% (Dyment et al. 2004). Le premier facteur génétique étudié a été le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (en anglais, HLA : Human leucocyte antigen) (Dyment et al. 2004, Compston et al. 2008, Zalc 2014).

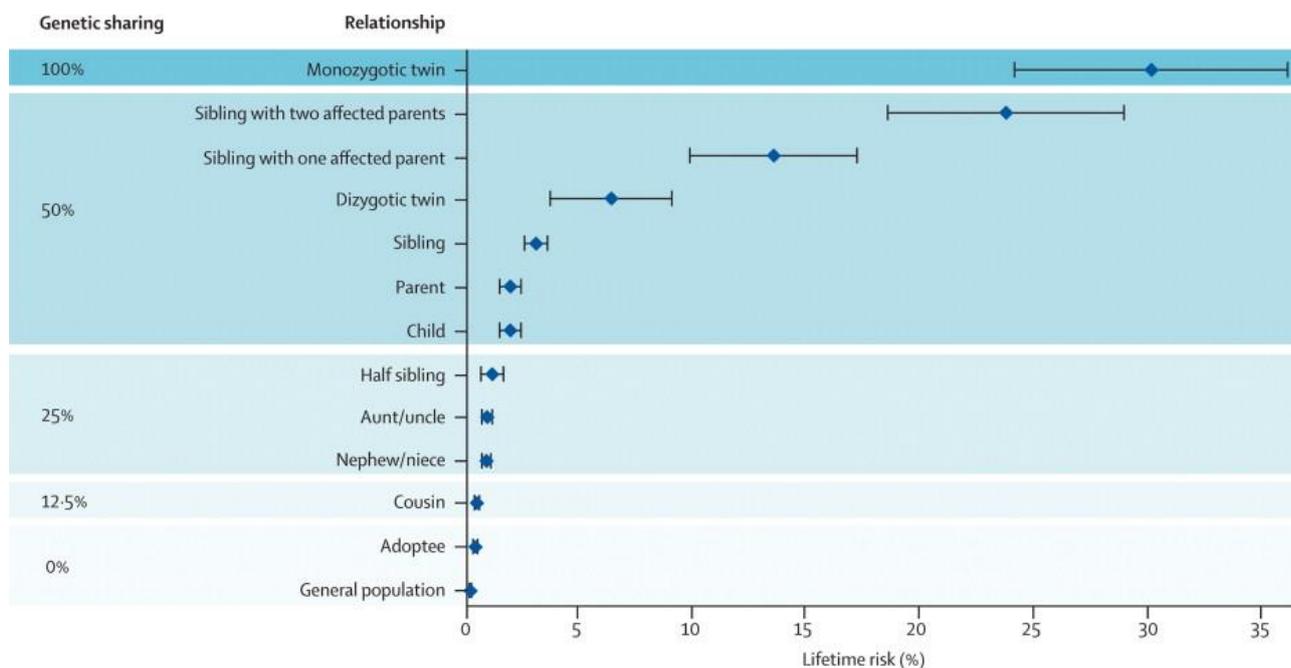


Figure 4. Risque de développer la sclérose en plaques suivant le degré de parenté avec un individu atteint (D'après Compston et al. 2008)

1.1 Le système HLA

Le rôle du système HLA dans la susceptibilité génétique à la SEP est connu depuis les années 70 (Fontaine 1998). Les gènes HLA codent pour les molécules qui assurent la fonction de présentation de l'antigène et l'histocompatibilité. Ce sont des glycoprotéines qui permettent au système immunitaire de différencier le soi du non-soi. Ces gènes sont localisés sur le bras court du chromosome 6. Le CMH est subdivisé en 3 régions : la région CMH de classe I qui comprend 3 gènes HLA de classe I dits "classiques", HLA-A, HLA-B, HLA-C ; la région CMH de classe II composée de 3 paires de gènes HLA de classe II dits "classiques", HLA-DP(gènes DPA et DPB), HLA-DQ(DQA et DQB) et HLA-DR(DRA et DRB1), et la région III qui ne renferme pas de gènes intervenant dans la présentation antigénique, elle contient des gènes codant pour des protéines du système du complément (C2, C4, facteur B), pour le Tumor Necrosis Factor (TNF) et pour les lymphotoxines (Labalette et al.). (Figure 5)

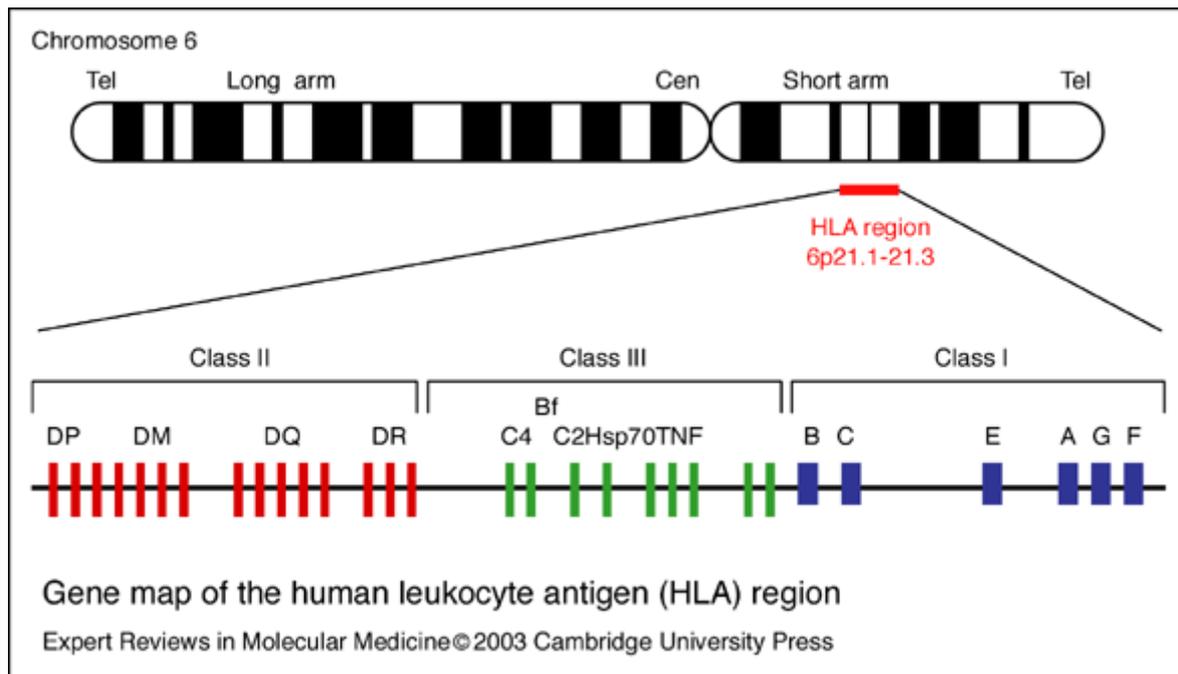


Figure 5. Cartographie génétique du CMH : le locus HLA sur le chromosome 6 (D'après Patsopoulos et al. 2013)

Une association entre la SEP et le locus HLA (complexe majeur d'histocompatibilité) sur le chromosome 6 est connue depuis 30 ans déjà. La région HLA DRB1 sur le bras court du chromosome 6 (6p21) a pu être confirmée comme le plus puissant gène de susceptibilité de la SEP (Lindberg et al. 2010). De nombreuses études ont confirmé l'association de la maladie avec l'allèle HLA-DRB1*1501 (Magy 2009, Lindberg et al. 2010, Yaouanq et al. 1997) (Figure 6). Les individus porteurs de cet allèle présentent un risque de développer la maladie augmenté de 3 à 4 fois, en faisant ainsi le facteur génétique majeur de prédisposition à la SEP.

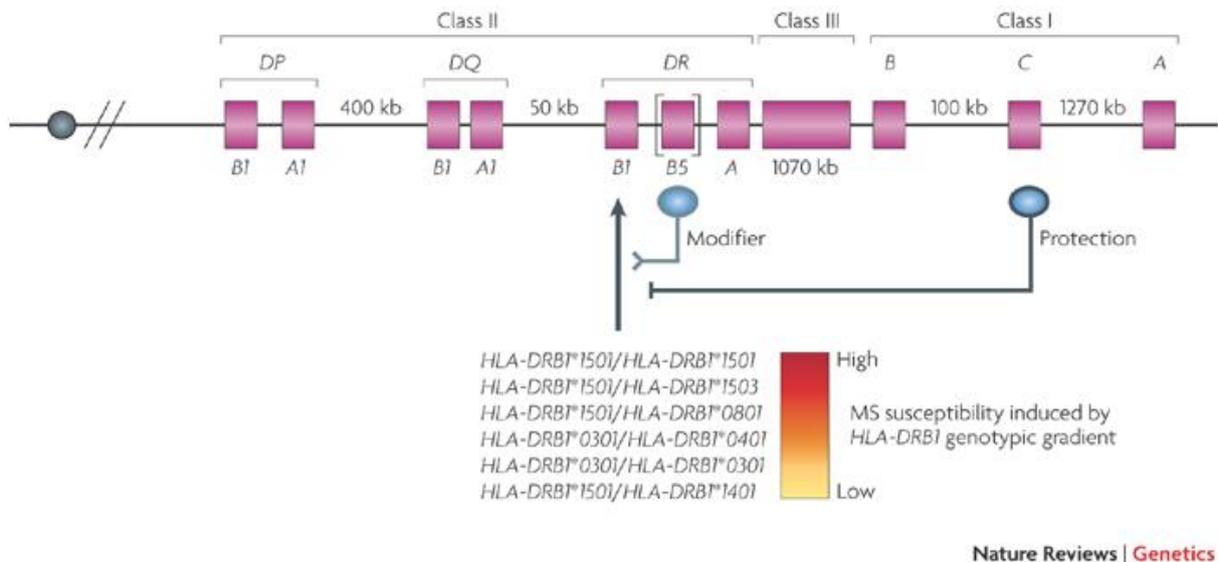


Figure 6. Locus 6p21–6p23 et sclérose en plaques. Le gène HLA-DRB1*1501 est le gène qui représente la plus importante susceptibilité de la sclérose en plaques (D’après Oksenberg et al. 2008)

1.2 Les régions non-HLA

Récemment, différentes collaborations internationales ont permis de mettre en évidence l’implication de marqueurs génétiques non liés au système HLA. En effet, deux gènes codant des récepteurs de cytokines ont été identifiés comme facteur de risque génétique dans la SEP. Il s’agit du gène codant la chaîne α du récepteur à l’interleukine 7 (IL7RA ou CD127) situé sur le chromosome 5p13 et du gène codant la chaîne α du récepteur à l’interleukine 2 (IL2RA ou CD25) situé sur le chromosome 10p15 (Hafner et al. 2007, Lundmark et al. 2007, Simon et al. 2007, Fontaine 2012).

L’interleukine 7 (IL7) est une cytokine primordiale pour la survie, la prolifération et la différenciation des lymphocytes B (LB) et T. On a remarqué que le nombre de cellules T régulatrices qui expriment l’IL2RA et suppriment les cellules T auto-réactives, était diminué dans le sang des patients SEP. Il a également été démontré que la concentration de sIL2RA (variante soluble de l’IL2RA) est augmentée dans le sang des patients SEP (Lindberg et al. 2010). En 2011, une vaste collaboration internationale, l’International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC) a publié une étude sur l’analyse du génome de 10000 patients SEP et 17000 personnes saines. Ils ont pu analyser plus de 450.000 SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) répartis tout le long du génome (Fontaine 2012, Damotte 2014) (Figure 7).

Cette étude a ainsi permis d'identifier 52 variants de prédisposition génétique à la SEP, en plus du gène du complexe HLA. Il existerait au total près d'une trentaine de gènes impliqués dans cette maladie (*Inserm 2008*).



Alors que les successions de lettres composant le génome sont majoritairement identiques entre les individus, il existe des différences qui font que chaque individu est unique. Les SNPs sont certaines d'entre elles. Ici à la position du SNP1, la lettre peut être un A chez certains individus et un G chez les autres, on parle alors des allèles A et G. A la position du SNP2, la lettre peut être un C ou un T.

Figure 7. Représentation d'un Single Nucleotide Polymorphism (SNP) (D'après Damotte 2014)

Chaque personne possède un patrimoine génétique constitué de 3.2 milliards de nucléotides A, C, G et T. La différence entre deux individus se porte seulement sur 0.1 % du génome, soit environ 3 millions de nucléotides. Certaines de ces différences sont dues à des "variants", les SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms), qui résultent de la possibilité d'avoir, à une position donnée du génome, un choix de 2 lettres ou "allèles". Dans le cas de la SEP, plusieurs de ces SNPs auraient un des deux allèles plus présent dans la population de patients que dans la population d'individus sains. On qualifie ainsi ces SNPs des facteurs génétiques associés à la prédisposition à la maladie. Chaque facteur pris individuellement ne confère qu'un très faible risque de développer la maladie. En revanche, l'interaction entre plusieurs de ces facteurs prédispose génétiquement à la maladie.

C'est une maladie dys-immune (à dérèglement immunitaire) dans laquelle plusieurs anomalies génétiques sont impliquées. Cependant, la prédisposition génétique ne suffit pas, à elle seule, à déclencher une sclérose en plaques. Il semble que des facteurs environnementaux soient nécessaires, en interaction avec les caractéristiques génétiques, pour que la maladie survienne.

2. Facteurs infectieux

Actuellement, on pense que certains virus sont impliqués dans le déclenchement de la SEP (Epstein-Barr virus [EBV], cytomégalovirus, herpès simplex virus [HSV1, HSV2], human herpes virus 6 [HHV6], rougeole, rubéole) (*Ouallet et al. 2004*). L'une des hypothèses retenues est celle du mimétisme moléculaire : les virus peuvent enclencher un processus auto-immunitaire contre la myéline car leur enveloppe présente des séquences d'acides aminés qui se retrouvent également dans la structure de la protéine myélinique MBP (myelin basic protein). Ainsi, les lymphocytes T (LT) reconnaissant ces deux antigènes pourraient être activés en périphérie lors d'une infection, traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE), comme cela est expliquée dans les parties V.5 et V.6 de ce manuscrit, et entraîner une inflammation au sein du SNC (*Salou et al 2013*).

Parmi les virus incriminés dans le développement de la SEP, le virus EBV est le virus le plus souvent évoqué pour son implication possible dans la pathogenèse de la SEP. Ce virus infecte environ 90% de la population; la primo-infection a généralement lieu dans l'enfance. Mais elle peut également se faire plus tard, pendant l'adolescence, elle se manifestera alors par une mononucléose infectieuse (*Du Pasquier 2009*). La séronégativité pour l'EBV est associée à un risque très faible de SEP, alors que l'infection symptomatique à EBV double le risque de développer une SEP. On sait aussi que le taux d'anticorps dirigés contre EBV est plus élevé dans le sang des personnes qui développeront une SEP dans les années suivantes (*Ascherio et al. 2007*). Il existe plusieurs hypothèses pour expliquer comment les infections virales sont associées à la SEP. Il pourrait s'agir d'une activation non spécifique de LT auto-réactifs par les molécules inflammatoires induites par l'infection, ou bien d'une activation de LT auto-réactifs par mimétisme moléculaire (*Koch et al. 2013*).

2.1 Hypothèse du mimétisme moléculaire

La théorie du mimétisme moléculaire repose sur le fait que certains antigènes d'un agent infectieux viral ou bactérien peuvent partager des épitopes communs avec des antigènes du soi. Ainsi, lorsqu'un virus qui exprime un peptide ayant une séquence d'acides aminés similaire à celle d'une protéine du soi, infecte les cellules de l'organisme, celui-ci va alors déclencher une réponse immunitaire à la fois contre cet antigène viral et contre son propre antigène (auto-antigène) ; entraînant ainsi la destruction de l'agent infectieux et de l'auto-antigène par les lymphocytes auto-réactifs. Ce concept a été élargi dans la mesure où cette

réactivité croisée ne nécessiterait pas forcément une homologie stricte de séquences d'acides aminés, mais juste une affinité commune pour un même récepteur de cellules immunitaires (*Moreau 2012*). Dans la SEP, l'auto-antigène le plus souvent impliqué est la MBP. En effet, une étude menée en 1995, a montré que quatre peptides viraux et un peptide bactérien étaient reconnus par des clones de LT spécifiques de la MBP : l'EBV, l'HSV, l'Adénovirus type 12, l'Influenzae virus type 2 et le *Pseudomonas aeruginosa* (*Wucherpfennig et al. 1995*).

2.2 Hypothèse rétrovirale

L'hypothèse rétrovirale consiste à penser que des rétrovirus endogènes seraient impliqués dans la pathogénèse de la SEP. Les rétrovirus endogènes humains, Human Endogenous Retrovirus (HERV), sont formés de séquences d'acide désoxyribonucléique (ADN) qui se sont intégrées de façon stable au génome de l'homme, lors d'infections par des rétrovirus exogènes. En effet, grâce à leur capacité à rétro-transcrire leur génome constitué d'acide ribonucléique (ARN) en ADN, via la reverse transcriptase, ils sont capables de s'intégrer dans le génome de la cellule infectée et utilisent ainsi les éléments cellulaires de l'hôte pour se répliquer. La structure générale d'un rétrovirus endogène est la même que celle d'un rétrovirus exogène : ils sont constitués de séquences *Gag*, codant pour les protéines de structure ; séquences *Pol*, codant pour les enzymes rétrovirales, en particulier la reverse transcriptase et de séquences *Env* ; codant pour les protéines d'enveloppes nécessaires à la fusion du rétrovirus avec la cellule cible. En général, les rétrovirus infectent les cellules somatiques et le provirus (génome viral intégré au génome de l'hôte) disparaît avec la mort de la cellule. Mais dans certains cas, le rétrovirus infecte des cellules germinales, la séquence d'ADN rétrovirale est alors transmise à la descendance et devient ainsi un rétrovirus endogène. On estime que les HERV représentent environ 8% de la totalité du génome humain (*Do Olival et al. 2013*).

L'implication dans la SEP d'un rétrovirus endogène (Multiple Sclerosis-associated Retrovirus : MSRVR) est étudiée depuis de nombreuses années. En effet, Hervé Perron et ses collaborateurs ont fait ces premières observations sur un rétrovirus dans la SEP (MSRVR) il y a une vingtaine d'années (*Perron et al. 1991*). Ils ont ensuite démontré que ce rétrovirus endogène faisait partie de la famille HERV-W, en isolant des MSRVR à partir de plasma de patients atteints de SEP (*Blond et al. 1999*). Ils ont ensuite montré que la protéine d'enveloppe de ce rétrovirus (MSRVR-Env) activait le système immunitaire en stimulant la production de

cytokines pro-inflammatoires, en agissant sur le récepteur TLR4 et son co-récepteur CD14, et inhibait la différenciation de cellules précurseurs d'oligodendrocytes chez les personnes atteintes de SEP (Rolland et al. 2006). De plus, ils ont récemment retrouvé cette protéine sous forme soluble dans le sérum des patients atteints de SEP. En effet, au cours de cette étude, la protéine MSR-Env a été retrouvée dans le sérum de 73% des patients atteints de SEP, ainsi que dans les macrophages au niveau des lésions cérébrales (Perron et al. 2012). Des études parallèles ont mis en évidence le caractère superantigénique de la protéine de l'enveloppe d'HERV (Perron et al. 2001), et ont relevé la présence de cette protéine dans les lésions de patients SEP au cours de l'analyse des cerveaux en post-mortem (Mameli et al. 2007) (Figure 8).

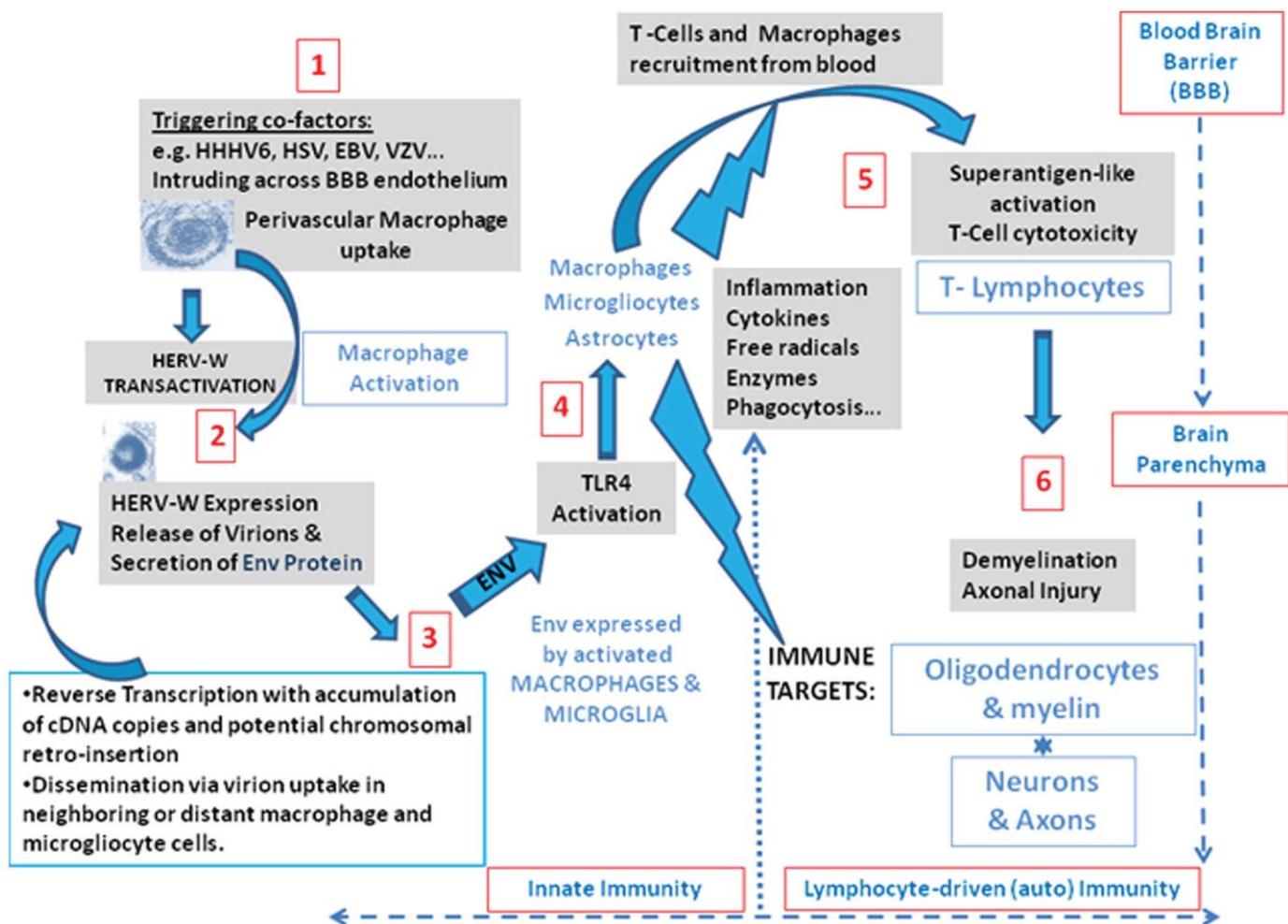


Figure 8. Modèle représentant l'activation immunitaire périphérique et la neuro-inflammation induite par l'HERV-W (D'après Perron et al. 2012)

(1) Des facteurs exogènes comme une infection par l'EBV, l'HSV ou l'HHV-6 transactivent l'HERV-W conduisant à la production de virions et de protéines d'enveloppe (2). Ceci permet d'activer l'immunité innée via le récepteur TLR4 (3) provoquant une cascade inflammatoire (4) intensifiée par l'activité superantigénique de la protéine d'enveloppe (5), ce qui aboutit à la démyélinisation et la formation de lésions axonales (6).

Ces travaux ont conduit à la mise en place d'essais cliniques utilisant un anticorps monoclonal dirigé contre cette protéine d'enveloppe, l'anticorps GnbAC1, que nous développerons dans la partie «X. Traitements futurs ».

3. Facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux sont les plus connus. En effet, la répartition de la SEP à travers le monde n'est pas uniforme. La maladie est plus rare dans les zones tropicales que dans les régions tempérées (Marrie 2004). On observe un gradient Nord-Sud, des climats tempérés humides aux pays chauds, avec des zones de haute prévalence de la maladie en Scandinavie, Ecosse, Europe du nord, Canada et Nord des Etats-Unis, des zones de prévalence moyenne au Sud des Etats-Unis et en Europe centrale et de l'Ouest, et des zones de basse prévalence autour de la Méditerranée et en Afrique (Figure 9). On ne peut cependant pas généraliser ce principe à toute la population mondiale car au sein d'une zone de même prévalence on peut retrouver des distributions inégales.

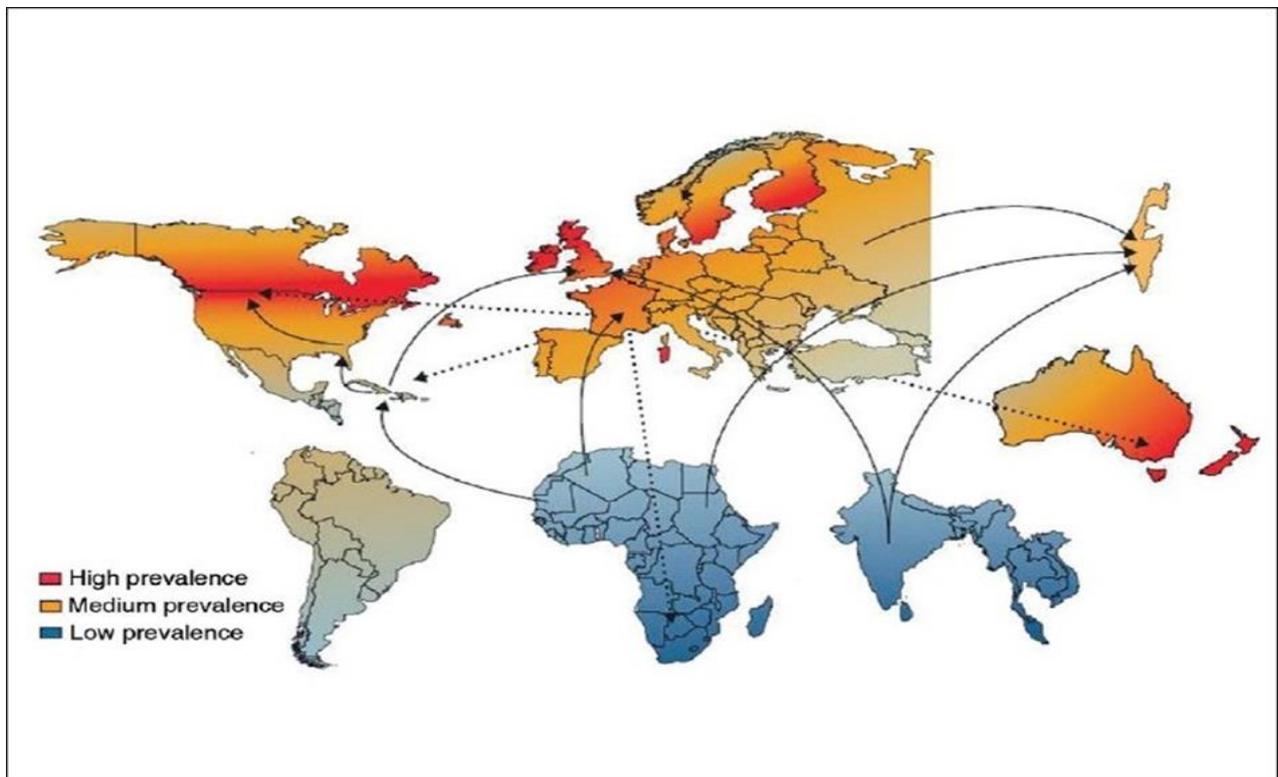


Figure 9. Prévalence de la sclérose en plaques dans le monde et migrations. (D'après Compston et al.2008)

Par ailleurs, plusieurs auteurs ont étudié les migrations des populations entre des zones de prévalence différentes. Ces études ont ainsi pu montrer l'existence d'une interaction entre ces facteurs environnementaux et les facteurs génétiques. En effet, on constate que ceux qui migrent après leur adolescence conserve le risque de leur région d'origine, alors que ceux qui migrent avant l'adolescence présentent un risque de développer une SEP comparable à celui de leur lieu d'immigration. Ceci suggérerait ainsi l'existence d'un événement décisif qui se produirait à l'adolescence, soit plusieurs années avant le début clinique de la *maladie* (Marrie 2004, Compston et al. 2008, Zalc 2014). Ces études tendent donc à démontrer que la SEP pourrait être provoquée par des facteurs environnementaux chez des individus prédisposés génétiquement.

3.1 Vitamine D et système immunitaire

L'enseillement est une des hypothèses qui pourrait expliquer ce gradient nord-sud, par le biais du mécanisme de la vitamine D, la prévalence étant la plus faible dans les pays les plus ensoleillés, et inversement. Le déficit en vitamine D, lié à un plus faible ensoleillement, pourrait ainsi expliquer la fréquence deux à trois fois plus élevée de la maladie en Europe du nord (Schoindre et al. 2012 : 2^{ème} partie).

La vitamine D provient de l'alimentation et de la supplémentation, mais surtout de l'exposition aux ultraviolets B (UVB) qui entraînent au niveau de l'épiderme la conversion du 7-déhydrocholestérol en pré-vitamine D₃, rapidement convertie en vitamine D₃ (cholécalférol). Le cholécalférol subit ensuite une 25-hydroxylation au niveau du foie donnant le calcidiol (25(OH)D₃), puis une 1 α -hydroxylation au niveau du rein, pour devenir, le calcitriol (1,25(OH)D₃), la forme active de la vitamine D. Les stocks en vitamine D sont constitués de calcidiol (25(OH)D₃) (Pradat-Diehl et al. 2014).

Les raisons pour lesquelles la carence en vitamine D semble être un facteur de risque de survenue de la SEP sont les suivantes : la fréquence de malades augmente avec la latitude donc avec une plus faible exposition au soleil ; la prévalence est moins élevée chez les personnes qui vivent dans des pays à hautes latitudes mais qui possèdent un taux sanguin élevé en vitamine D (Ascherio et al. 2010). De plus, une étude a montré qu'un taux sérique élevé de calcidiol était associé à un risque moindre de poussée (Smolders et al. 2008).

Cette forte corrélation entre la prévalence de la maladie et la latitude du lieu d'habitation est tout à fait observable à l'échelle de la France (Figure 10).

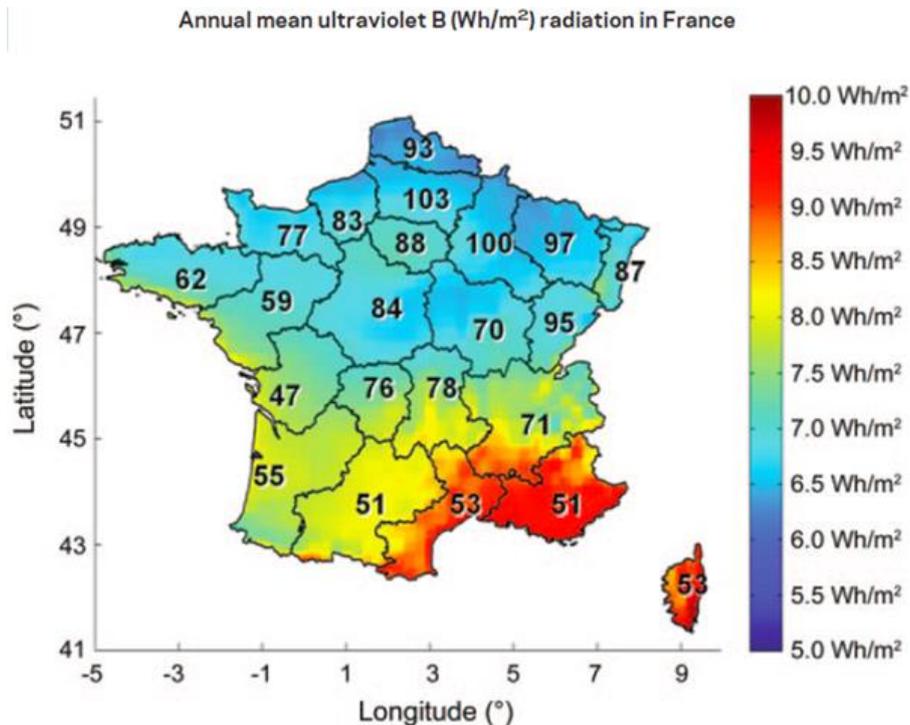


Figure 10. Relation entre la latitude, l'exposition aux rayons UVB et la prévalence régionale de la SEP pour 100000 habitants parmi les agriculteurs français. (D'après Orton et al. 2011)

Divers arguments immunologiques sont en faveur d'un rôle de la vitamine D comme protecteur de la survenue de la SEP. Les cellules dendritiques, les LT et les LB et le SNC expriment le récepteur nucléaire à la vitamine D (VDR). La vitamine D agit sur les cellules dendritiques en diminuant l'expression des molécules du CMH de classe II et des molécules de costimulation comme CD40, CD80 et CD86. La vitamine D agit également sur les lymphocytes : elle empêche la différenciation des LT naïfs en lymphocytes Th1 et Th17, elle diminue l'expression d'interféron γ (IFN γ) et d'IL-17, cytokines secrétées par les lymphocytes Th1 et Th7, elle diminue la synthèse d'IL-12 et d'IL-23 pro-inflammatoires, elle favorise la différenciation des LT naïfs en LT régulateurs et favorise l'augmentation de la production d'IL10 anti-inflammatoire (IL-10) (Schoindre et al. 2012 : 1^{ère} partie) (Figure 11).

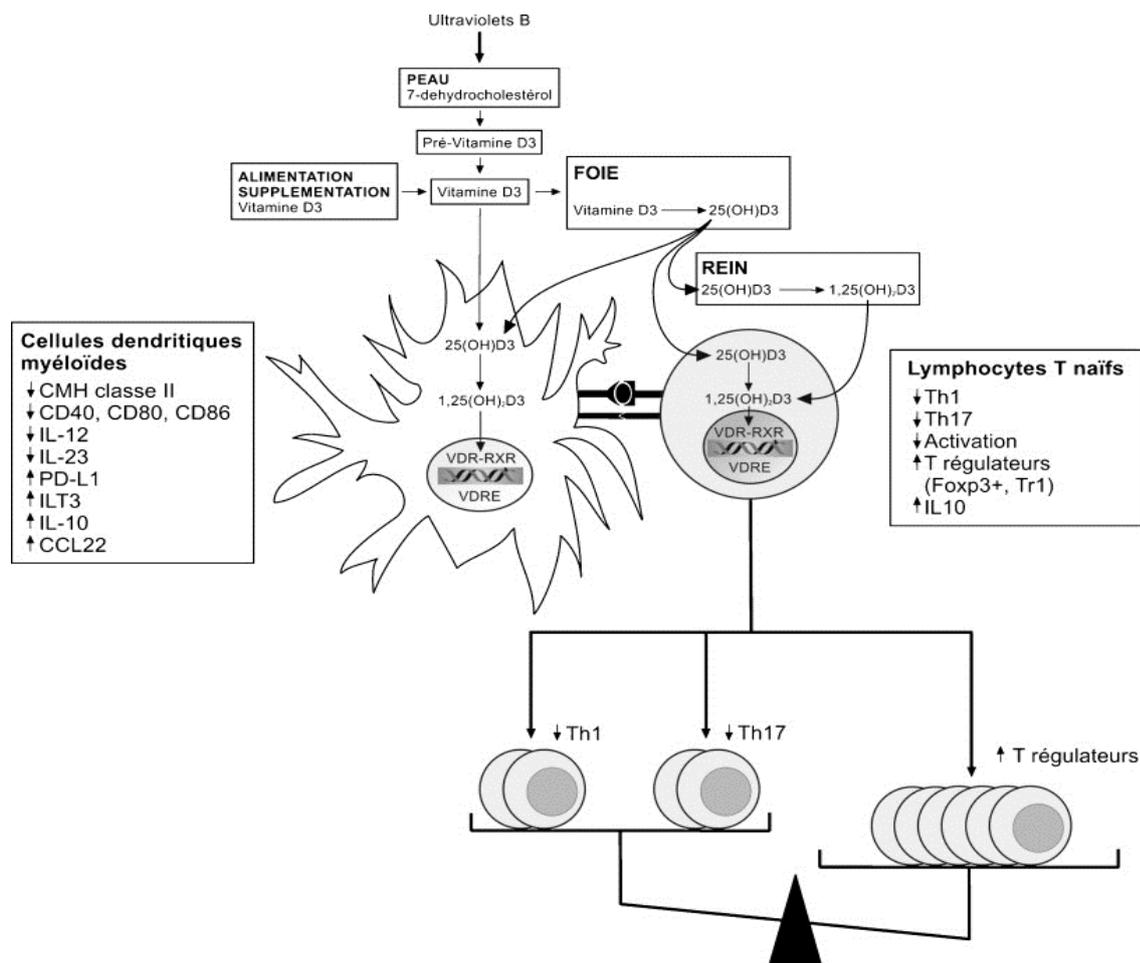


Figure 11. Actions de la Vitamine D sur le système immunitaire (Daprès Schoindre et al. 2012 : 1^{ère} partie)

Ainsi par différentes actions, la vitamine D est capable de conférer un statut de tolérance du système immunitaire. L'exposition au soleil et le taux de sanguin de 25-OH vitamine D sont donc clairement associés à un risque moindre de développer une SEP et la supplémentation en vitamine D semble diminuer le nombre de poussées chez les patients atteints de SEP rémittente (Koch et al. 2013) et le risque de conversion d'un syndrome clinique isolé (SCI) en SEP cliniquement définie. Cette dernière information sera détaillée dans la partie « X. Traitements futurs » de ce manuscrit.

3.2 Le tabac

Un autre facteur environnemental incriminé, le tabagisme. Il serait impliqué dans le déclenchement de la SEP chez des personnes ayant une susceptibilité génétique. On retrouve ce facteur déclenchant également dans d'autres pathologies auto-immunes comme le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde.

On ne connaît actuellement pas l'action exacte du tabac dans la SEP. On admet cependant que la nicotine serait capable de modifier la perméabilité de la BHE permettant ainsi le passage de lymphocytes et de composés toxiques pour la myéline dans le cerveau. La nicotine stimulerait la production de monoxyde d'azote (NO) endogène susceptible d'être impliqué dans la pathogénèse de la SEP (*Encinas et al. 2005*). La méta-analyse de Hawkes publiée en 2007, reprend les résultats de six études, et en conclut qu'il y aurait un risque de 1,2 à 1,5 fois plus important de développer une SEP chez les fumeurs que les non-fumeurs (*Hawkes 2007*). Une étude publiée en 2008, a montré qu'après un premier événement démyélinisant, le risque d'évoluer vers une SEP serait augmenté de 1,8 chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs avec un délai depuis le SCI plus court chez les fumeurs (*Di Pauli et al. 2008*).

En conclusion, plusieurs études ont montré que le tabagisme actif favoriserait le déclenchement de la SEP. Quant au tabagisme passif, le tabagisme parental semblerait accroître le risque de SEP durant l'enfance (*Laplaud et al. 2006*).

Toutefois, ces données doivent être relativisées, et les études se poursuivre. Pour l'heure, la connaissance des facteurs environnementaux reste insuffisante pour pouvoir envisager une prévention de la SEP.

3.3 Les vaccins

3.3.1 Vaccin contre l'Hépatite B

Plusieurs études réalisées entre 1999 et 2003 concluent sur l'absence de liens entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de la SEP (*Zipp et al. 1999, Ascherio et al. 2001, De Stefano et al. 2003*). Sadovnick et al. en Colombie Britannique (province du Canada) ont analysé la survenue éventuelle de SEP chez des enfants, avant et après avoir été vaccinés contre l'hépatite B. Les enfants ont été vaccinés suivant un programme de vaccination réalisé entre 1992 et 1998. Parmi les 270 000 vaccinés entre 1992 et 1998, 5 ont déclaré une SEP comparativement à 9 parmi les 290 000 non vaccinés entre 1986 et 1992. Cette étude n'a pas montré d'augmentation d'incidence de la SEP après vaccination contre l'hépatite B (*Sadovnick et al. 2000*).

L'étude cas témoins réalisée par Ascherio et al. en 2001 aux Etats-Unis parmi deux cohortes d'infirmières a montré un risque relatif de SEP de 0,9 en cas de vaccination contre l'hépatite B (*Ascherio et al. 2001*). Seule une étude, celle de Hernan et al. publiée en 2004, intitulée "Vaccin Hépatite B recombinant et risque de sclérose en plaques", met en évidence une association entre la vaccination contre l'hépatite B et la SEP (*Hernan et al. 2004*). Il s'agit d'une étude cas-témoins réalisée à l'aide du registre de médecins généralistes du Royaume-Uni. Mais cette étude a été analysée avec attention en septembre 2004 par le comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins de l'Organisation mondiale de la santé (GACVS), qui ont émis plusieurs réserves. En effet, les conclusions de cette étude ne portent que sur 11 cas de SEP survenue chez des patients adultes vaccinés contre l'hépatite B. Cet échantillon est trop petit pour pouvoir tirer une conclusion définitive et représentative. De plus, à cette période au Royaume-Uni, seuls les individus à risque élevé étaient vaccinés (les professionnels de santé, les techniciens de laboratoire, les voyageurs en régions endémiques, les personnes atteintes de pathologies hépatiques, les dialysés, les prostituées et les toxicomanes). Ces personnes ne peuvent pas être considérées comme un groupe représentatif de la population générale, et une telle sélection pourrait avoir introduit un biais dans les résultats de l'étude.

Ainsi, après une analyse approfondie, le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale a conclu que « les données et les arguments présentés par Hernán et al. étaient insuffisants pour

soutenir l'hypothèse d'une association entre vaccination contre l'hépatite B et SEP, et ne justifient pas l'interruption ou la modification des programmes de vaccination contre l'hépatite B. » (*HAS Hepatite B 2004, OMS 2004*).

3.3.2 Vaccin contre le Human papillomavirus (HPV) : Gardasil®

Le débat sur les vaccins et la SEP a été relancé avec la mise sur le marché du Gardasil® en 2006, vaccin HPV préconisé chez l'adolescente afin de prévenir le cancer du col de l'utérus.

En France, deux vaccins HPV sont disponibles: un vaccin quadrivalent (Gardasil®) et un vaccin bivalent (Cervarix®). Ce sont des vaccins recombinants, composés de protéines L1 de capsid sous forme de pseudoparticules virales entraînant une réponse humorale. Gardasil® est indiqué en prévention des maladies provoquées par les HPV de génotypes 6, 11, 16 et 18: cancers du col de l'utérus, lésions génitales précancéreuses (col de l'utérus, vulve et vagin) et verrues génitales externes (condylomes). Le schéma vaccinal comporte trois doses administrées par voie intramusculaire (IM) à 0, 2, 6 mois. A ce jour, la vaccination contre les infections à HPV est recommandée en France pour toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans et des jeunes filles âgées de 15 à 19 ans révolus n'ayant pas encore bénéficié de la vaccination HPV. Ce sont les nouvelles recommandations du Haut conseil de la santé publique (HCSP) émises en 2012 (*HAS Gardasil 2013*).

En France, 15 cas de maladies auto-immunes ont été enregistrées au cours de la septième année de commercialisation du Gardasil®, dont 5 affections démyélinisantes dans les 21 jours suivant l'administration du vaccin (*Sutton et al. 2009*). Cependant, aucune étude n'a montré une association significative entre les maladies étudiées, notamment la sclérose en plaques, et le vaccin papillomavirus (*ANSM Gardasil 2011, ANSM Gardasil 2014*).

IV. Physiopathologie

La SEP est une maladie inflammatoire, dys-immune et démyélinisante du SNC. Ces plaques de démyélinisation sont responsables d'une altération de la conduction nerveuse entraînant ainsi un handicap fonction de la localisation de ces plaques. Il peut y avoir secondairement une dégénérescence axonale. (Figure 12)

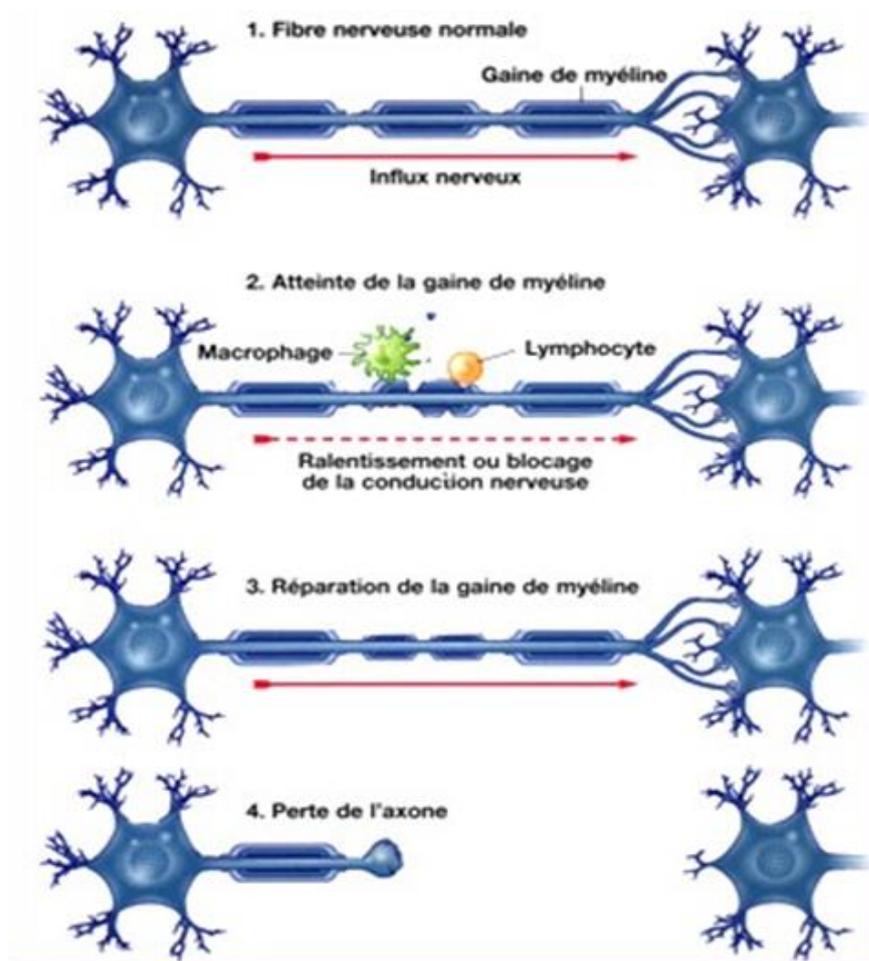


Figure 12. Physiopathologie de la sclérose en plaques (Camdessanche 2004)

Ces plaques sont caractérisées par la présence d'un infiltrat inflammatoire essentiellement composé de macrophages et de LT.

1. Anatomopathologie

1.1 Les plaques de démyélinisation

Des plaques de démyélinisation présentes dans le cerveau des patients atteints de SEP caractérisent l'affection. Ces plaques, localisées majoritairement dans la substance blanche, sont réparties au sein de toutes les zones myélinisées du SNC expliquant la diversité des signes cliniques. Elles sont de tailles variables et d'âges différents. Toutes les zones cérébrales peuvent être touchées mais il existe certaines zones de prédilection : les aires périventriculaires, les nerfs optiques et chiasma, la substance blanche hémisphérique, le tronc cérébral, le cervelet et la moelle épinière. La formation de ces plaques se fait en plusieurs étapes: *L'inflammation* résulte de la rupture de la BHE. Il s'en suit un œdème et une infiltration cellulaire. On observe ensuite *une destruction de la gaine de myéline* dont les débris sont phagocytés par les cellules microgliales, macrophagiques. Ensuite il peut y avoir une *remyélinisation* partielle par les oligodendrocytes. Sinon avec le temps, les oligodendrocytes étant détruits par les cytokines pro-inflammatoires (IFN γ et TNF α), une *gliose astrocytaire* (prolifération des astrocytes) se met en place. En effet, les astrocytes expriment des récepteurs à de nombreux composés neuroactifs (neuropeptides, facteurs de croissance, cytokines, neurotoxines...) qui leur permettent d'élaborer une réponse cellulaire adaptée à toute situation d'altération de l'homéostasie tissulaire. Ainsi, toute lésion tissulaire du SNC induit une activation astrocytaire nommée astrogliose, où les cellules s'hypertrophient, prolifèrent, et les prolongements s'allongent et s'interconnectent (*CNHIM 1999*) (Figure 13).

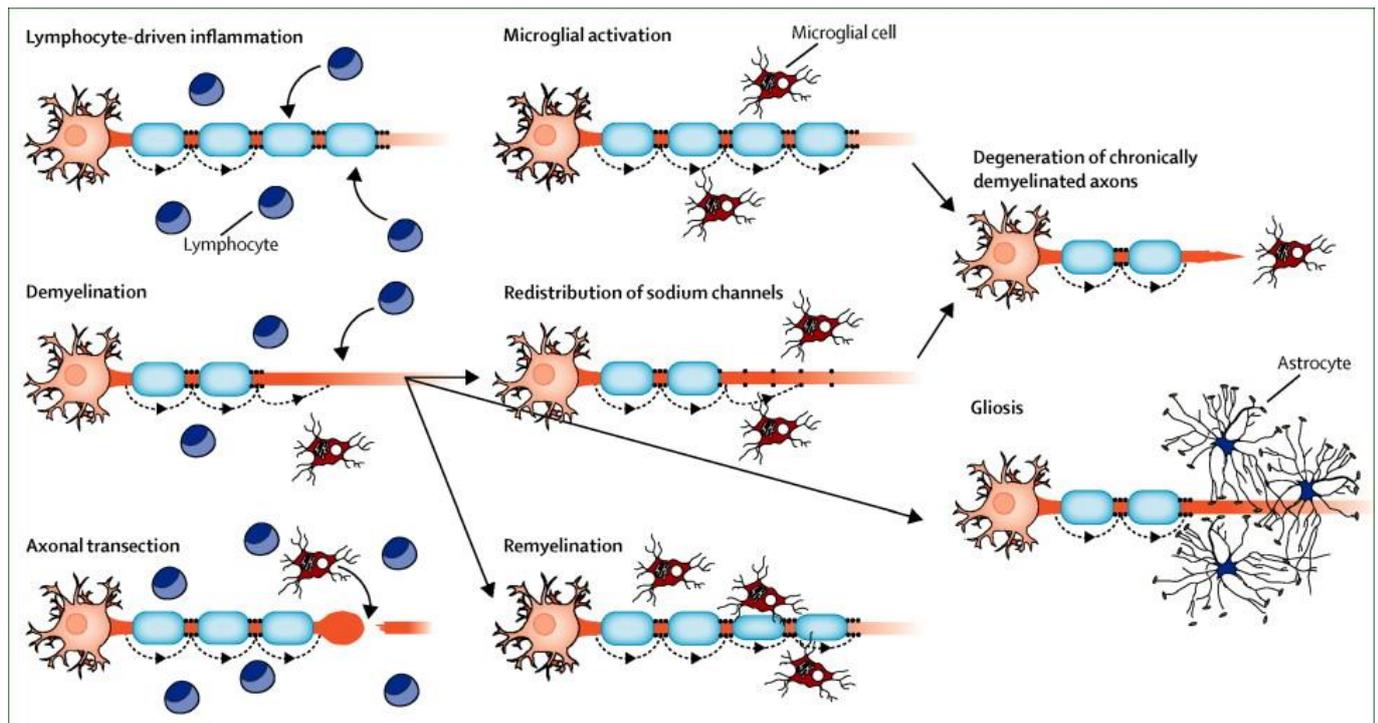


Figure 13. La pathogénèse de la SEP. (D'après Compton et al. 2008)

Le premier évènement est l'inflammation provoquée par les lymphocytes. Cette inflammation entraîne alors une démyélinisation altérant ainsi la conduction nerveuse. Pour faire face à ce défaut de conduction, une redistribution des canaux sodiques est mise en place afin de restaurer une conduction saltatoire normale, (ces mécanisme seront détaillés dans la sous-partie « 7. Mécanismes lésionnels de la sclérose en plaques »). S'en suit généralement une remyélinisation partielle par les oligodendrocytes puis plus tardivement une gliose astrocytaire. L'activation de la microglie apparaît ensuite (surtout visibles dans les formes progressives de la maladie) et conduit à une perte axonale.

L'aspect histologique est différent en fonction de l'âge des lésions mais il existe toujours une atteinte sélective de la myéline associée à des degrés divers d'atteintes axonales.

On distingue:

- Des **plaques récentes ou « actives »**, où le processus de démyélinisation est en cours. Elles sont caractérisées par des infiltrats de LT (CD8 et CD4) activés, de macrophages phagocytant les débris myéliniques, d'une gliose réactionnelle (réaction des astrocytes) et d'un œdème témoignant de la rupture de la BHE.
- Des **plaques anciennes ou « chroniques »**, non actives, où le processus de démyélinisation est terminé caractérisé par la perte d'oligodendrocytes, une gliose cicatricielle et une perte axonale (*Campus numérique UNF3S*).

1.2 Les quatre profils de démyélinisation

Les examens histo-immunologiques des lésions activées prélevées à partir de tissus humains post-mortem ont permis de distinguer quatre types de lésions en fonction du mécanisme supposé de démyélinisation. Dans les lésions de type I et II, la démyélinisation est associée à des LT et macrophages avec en plus des immunoglobulines G (IgG) et des dépôts de complément le long de la myéline dans le profil II. Les lésions de type III sont caractérisées par la présence d'oligodendrocytes apoptotiques avec une perte préférentielle de la MAG suggérant un dysfonctionnement des oligodendrocytes. Le profil IV est plus rare, il est caractérisé par une mort non apoptotique des oligodendrocytes. Les profils II et III sont les plus fréquents suivis du profil I et IV (*Lucchinetti et al. 2000, Pradat-Diehl et al. 2014*) (Figure 14).

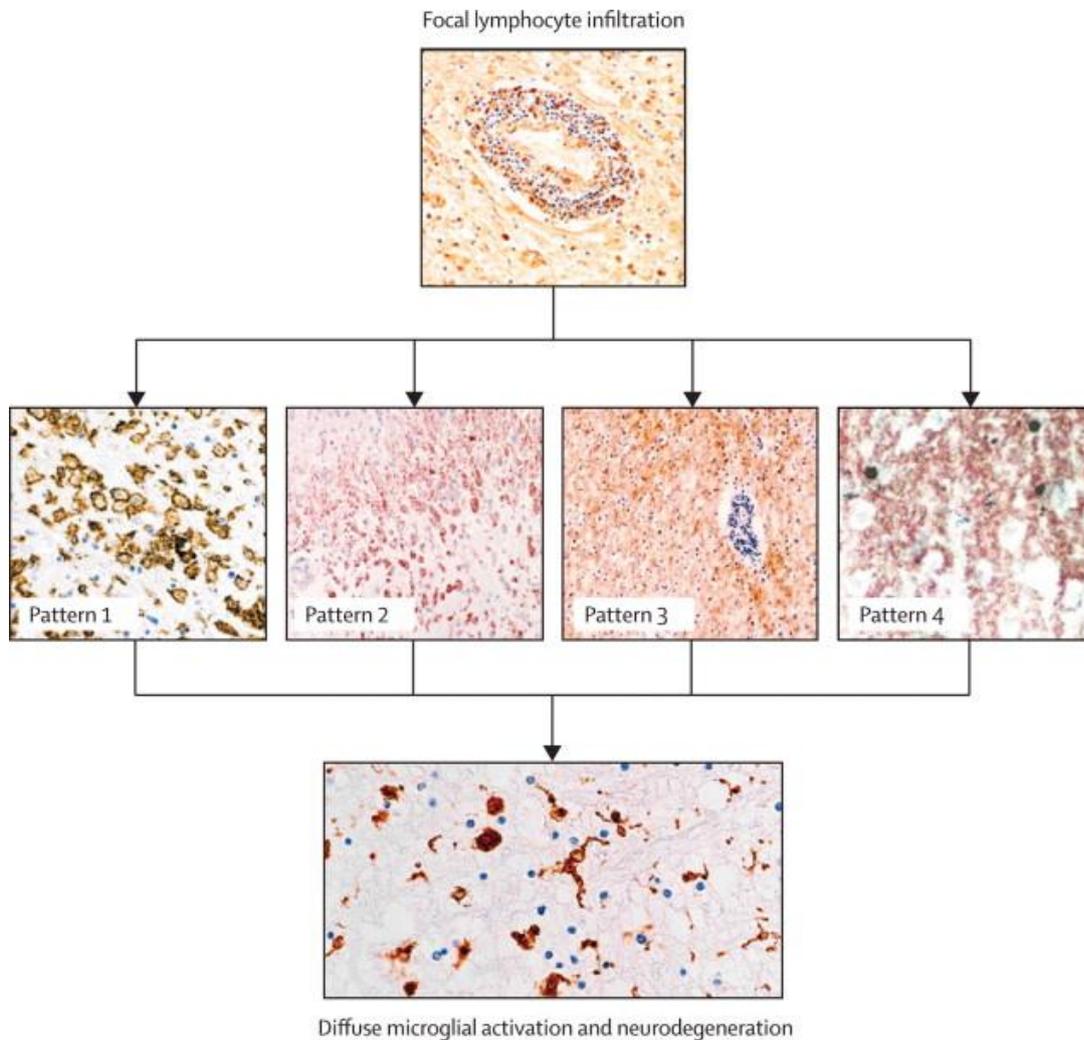


Figure 14. Les quatre principaux profils de démyélinisation dans la SEP (D'après Compston et al, 2008)

Ces quatre types de lésions de démyélinisation résultent d'un mécanisme commun, l'inflammation, et mènent tous à la neurodégénérescence et l'activation de la microglie.

2. Les formes cliniques évolutives de la sclérose en plaques

Les classifications évolutives de la SEP reposent sur la notion de poussées et de progression. Elle est classée selon trois formes évolutives principales: (Weill et al. 2003)

- **La SEP récurrente-rémittente (SEP-RR)**, qui évolue par poussées bien individualisables laissant ou non des séquelles. Cette forme concerne la plupart des patients SEP, soit environ **85%** (Magy 2009, Depaz et al. 2013). Au niveau anatomopathologique, les plaques sont multifocales, disséminées dans le temps, avec des plaques dites actives et des plaques chroniques. Les poussées sont le reflet de lésions focales aiguës.

Dès que la perte axonale dépasse les mécanismes de compensation du SNC (remyélinisation spontanée, redistribution des canaux sodiques), la SEP-RR évolue vers une SEP-SP (Dutta et al. 2006).

- **La SEP secondairement progressive (SEP-SP)**, dans laquelle après une phase initialement rémittente de 15 années en moyenne, on observe une progression du handicap avec ou sans poussées surajoutées suivies de rémissions minimales et de plateaux (Magy 2009, Depaz et al. 2013). L'examen anatomo-pathologique, à ce stade, montre une atrophie cérébrale (diminution du volume du parenchyme cérébral) et une perte axonale. La perte axonale progressive est la cause essentielle du handicap neurologique irréversible (Dutta et al. 2006). La présence de poussée n'est pas systématique, mais elle est habituellement suivie de l'augmentation du nombre de séquelles.
- **La SEP progressive primaire (SEP-PP)**, caractérisée par une évolution progressive d'emblée sans poussée ni rémission. Des fluctuations minimales et des phases de plateaux sont possibles. Cette forme est plus grave et plus rare touche **15% des patients** (Magy 2009, Depaz et al. 2013). La progression du handicap est permanente et le déclin neurologique est régulier. Sur le plan anatomo-pathologique, cette forme se caractérise par la mort des oligodendrocytes (Dutta et al. 2006).

La première phase de la maladie (SEP récurrente-rémittente), qui dure environ 10 à 20 ans, concerne la majorité des patients (85 % des cas) puis évolue vers la seconde phase (SEP secondaire progressive) caractérisée par une invalidité progressive avec de faibles rémissions. Dans les autres 15 % des cas, les symptômes apparaissent lentement sans aucune amélioration. Cette forme de la maladie est appelée forme progressive primaire, car elle est progressive dès le début au lieu d'être une deuxième phase dérivant de la première (O'Connor 2003) (Figure 15).

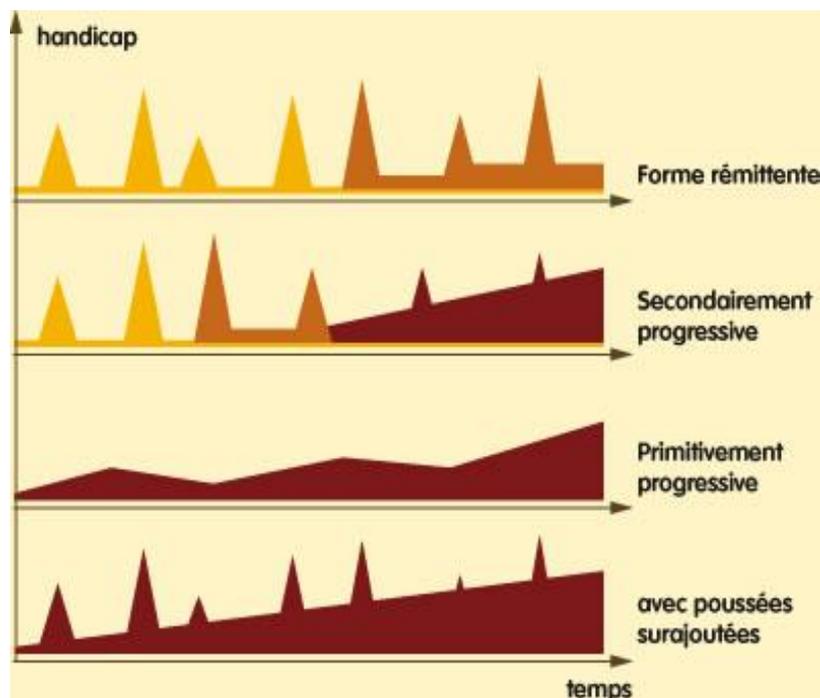


Figure 15. Évolution du handicap pour les trois formes de sclérose en plaques au cours du temps (MIPSEP).

La forme rémittente est caractérisée par l'alternance de poussées et de phases de rémission. Les formes secondaires progressives présentent une aggravation graduelle de l'état du patient et font suite aux formes rémittentes. Les formes primitives progressives présentent une augmentation ininterrompue de séquelles.

3. La poussée et le Syndrome Clinique Isolé

Une poussée se caractérise par l'apparition, la réapparition ou l'aggravation de symptômes; pendant une durée supérieure à 24h. Elle se développe en quelques jours et reste stable pendant trois à quatre semaines puis disparaît au bout d'un mois environ. Pour être distinctes, deux poussées doivent être séparées d'au moins trente jours. La rémission est définie comme la régression ou l'amélioration des symptômes mais des séquelles peuvent subsister.

Dans 90% des cas, les symptômes de la SEP se manifestent pour la première fois entre 20 et 40 ans, le premier symptôme est souvent un trouble oculaire ou un engourdissement d'un membre, durant quelques semaines. Cette première poussée est appelé Syndrome clinique isolé (SCI, ou CIS en anglais). Il s'agit d'un premier épisode de démyélinisation d'origine inflammatoire touchant le système nerveux, autrement dit une poussée que l'on observe pour la première fois et qui représente pour la personne atteinte un risque accru de développer une SEP.

Après cette première poussée, la personne se rétablit en général rapidement. Il peut s'écouler des semaines même des années avant que ne se produise une deuxième poussée donc que ce SCI évolue en SEP cliniquement définie, c'est-à-dire une évolution de l'IRM avec une augmentation du nombre de lésions T2 et T1 prenant le gadolinium et une ponction lombaire révélant un LCR inflammatoire (bandes oligoclonales) (cf. partie « VI. Diagnostic »). Mais chez environ 20% des patients, ce SCI reste un épisode isolé et n'évolue jamais en SEP. En effet, les études ont démontré que lorsque le SCI est accompagné de lésions IRM caractéristiques de la SEP, le risque d'avoir un second épisode et donc d'avoir une SEP est plus élevé (environ 80 %). Alors que lorsque le SCI n'est pas accompagné de lésions IRM typiques de la SEP, le risque de développer une SEP est faible (environ 20 %) (*Société canadienne de la SEP, Fisniku et al. 2008*).

Syndrome radiologiquement isolé

Le syndrome radiologiquement isolé (SRI, ou RIS en anglais) concerne des patients qui présentent des hypersignaux de la substance blanche visibles lors d'IRM cérébrales réalisées pour des raisons médicales autres que des maladies inflammatoires du SNC. Si l'on observe au moins deux lésions présentes dans des zones différentes du SNC (critère de dissémination spatiale), on parlera alors de SRI. Et si l'analyse du LCR révèle des bandes oligoclonales, et

qu'une IRM de contrôle (à 3, 6 ou 12 mois) montre la présence de nouvelles lésions hyperintenses en T2 ou des prises de contraste après injection de gadolinium, le RIS a un risque élevé d'évoluer en SCI et SEP (*Lebrun 2010*).

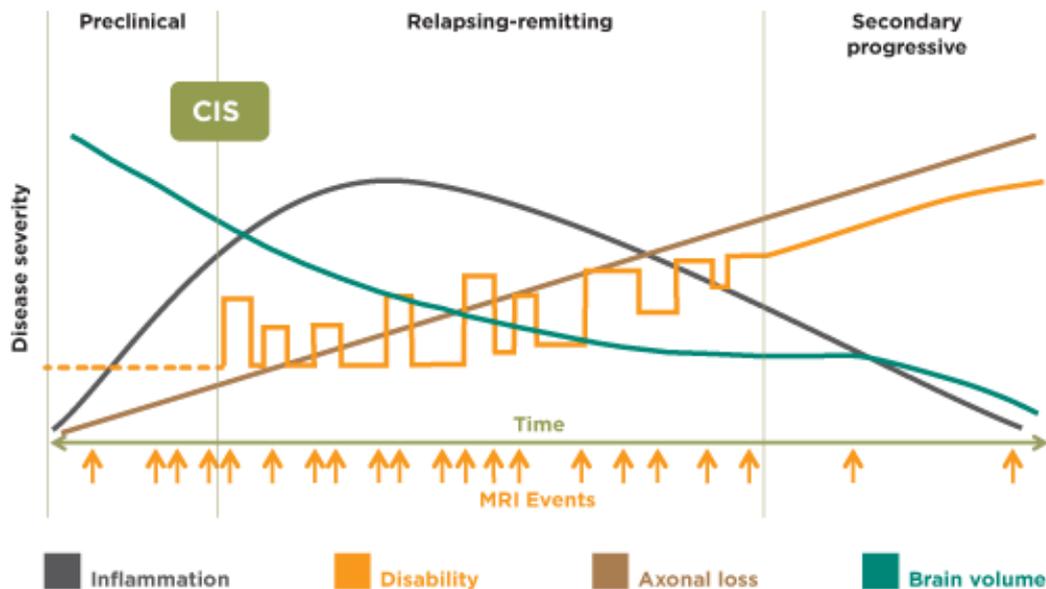


Figure 16. Evolution de la sclérose en plaques (MSatrium)

L'inflammation augmente de la phase pré-clinique à la phase rémittente puis diminue pour devenir très faible lors de la phase progressive. Parallèlement, l'activité IRM, présente bien avant le syndrome clinique isolé (CIS) correspondant au syndrome radiologiquement isolé (RIS), est élevée au début puis les nouvelles lésions IRM deviennent de plus en plus rares dans les formes progressives. Ainsi, même si lors de la phase rémittente, il y a des périodes de poussées et de rémissions (repos), les lésions inflammatoires se développent et évoluent presque continuellement. Inversement, le volume cérébral diminue progressivement tout au long de la maladie. Dès que la perte axonale dépasse un seuil critique au-delà duquel les mécanismes de compensation du SNC (remyélinisation spontanée, redistribution des canaux sodiques) ne sont plus efficaces, la SEP-RR évolue vers une SEP-SP. A ce stade, la maladie est essentiellement caractérisée par la dégénérescence neuronale bien que quelques phénomènes inflammatoires peuvent encore avoir lieu (SEP progressives avec poussées surajoutées).

4. L'échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS) : Echelle de Cotation du Handicap

Après chaque poussée, il est possible que la personne ne se rétablisse pas complètement et garde des séquelles (déficits moteurs, sensitifs...) qui sont évaluées et cotées par le neurologue grâce à une échelle, l'échelle EDSS.

Cette échelle de référence qui est aujourd'hui la plus utilisée, a été proposée en 1983 par JF Kurtzke. Elle permet de décrire les déficits liés à la maladie et d'évaluer l'évolution du handicap. Elle repose sur un examen neurologique standardisé au cours duquel huit paramètres sont évalués:

- Fonction visuelle
- Fonction du tronc cérébral
- Fonction pyramidale (force des bras et des jambes)
- Fonction cérébrale (ou mentale)
- Fonction sensitive
- Fonction urinaire et du transit intestinal
- Fonction cérébelleuse
- Autres fonctions

Le détail de la cotation de ces systèmes fonctionnels (SF) est disponible dans les annexes. Cette échelle EDSS permet ainsi d'évaluer le handicap générée par la SEP, côté de 0 à 10 (Tableau 1 et Figure 17).

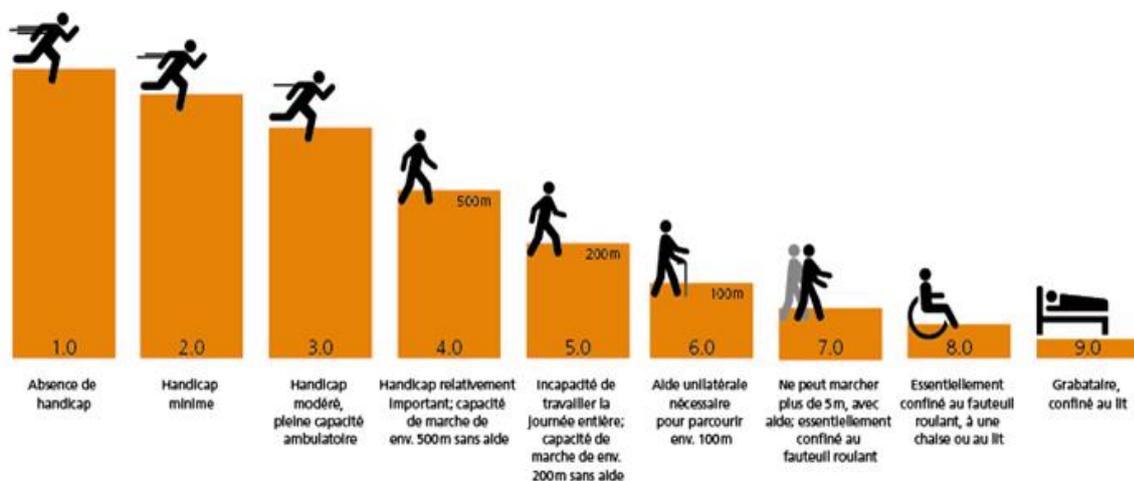


Figure 17. Echelle EDSS (D'après Kurtzke 1983)

Score	Critères
0	Examen neurologique normal
1	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF
2	Handicap minime d'un des SF (1 SF score 2, les autres 0 ou 1)
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF score 2, les autres 0 ou 1)
3	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1); ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions, mais malade totalement ambulatoire. (3 ou 4 SF score 2, les autres 0 ou 1)
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF score 3) et 1 ou 2 SF score 2; ou 2 SF score 3 ; ou 5 SF score 2 (les autres 0 ou 1).
4	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante (1 SF score 4, les autres 0 ou 1). Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère (1 SF score 4, les autres 0 ou 1) ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF score 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0)
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0)
6	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF score 3).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement)
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en 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 (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes)
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes)
9	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes)
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

SF : Système fonctionnel

Tableau 1. Echelle EDSS (D'après Kurtzke.1983)

V. La Sclérose en plaques : un dysfonctionnement de l'immunité cellulaire

1. Lymphocytes T, acteurs majeurs de la maladie

Les premiers arguments impliquant le système immunitaire dans le développement de la SEP proviennent des modèles animaux d'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE).

L'encéphalite auto-immune expérimentale est le modèle animal de maladie immunitaire cérébrale qui se rapproche le plus de la SEP. L'EAE a été étudié en premier en injectant des extraits de cerveaux de lapin chez le singe entraînant chez certains sujets une infiltration de cellules immunitaires et une démyélinisation périvasculaire du SNC ressemblant à ce qui est observée dans la maladie humaine ; puis elle fut étudiée de manière systématique chez les rongeurs (*Salou et al 2013*). Aujourd'hui, l'EAE est induite soit en injectant des peptides myéliniques, soit en transférant des LT réactifs contre ces protéines de la myéline (*Vermesch 2008*). Ces modèles animaux ont permis d'avancer dans la compréhension de la physiopathologie de cette maladie. L'implication des LT dans la physiopathologie de la SEP a été confirmée lors de la découverte de leur présence au sein des lésions de SEP, avec une répartition oligoclonale évoquant une sélection antigène-dépendante.

1.1 Les LT CD4+ helper

La responsabilité des LT CD4+ est essentielle dans l'EAE puisqu'ils peuvent transférer la maladie. L'implication de ces LT CD4+ est renforcée par le lien génétique entre la SEP et les molécules CMH II présentes à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) (*Vermesch 2008*). En effet, les chercheurs ont découvert des gènes de susceptibilité : les gènes du CMH II, notamment le HLA DRB1-1501, qui serait fortement associée à la maladie. Une sous-population particulière des LT CD4+, les LT Th1, a été la première impliquée dans la physiopathologie de la maladie.

En périphérie, la CPA, notamment la cellule dendritique (DC), est activée par des Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs), qui sont des motifs moléculaires associés aux pathogènes, reconnus comme des «signaux danger» par des récepteurs spécifiques du système immunitaire inné, les Patterns Recognition Receptors (PRR) dont la famille Toll-Like Receptor (TLR) est la plus connue. Elle active ensuite le LT via trois signaux : la

reconnaissance TCR/CMH-peptide, les molécules de co-stimulation CD80/CD86 avec CD28 et le signal cytokinique. En fonction du signal reçu, le précurseur LT helper (LTh0) se différencie selon quatre voies : LTh1, LTh2, LTh17 et iTreg (LTreg induit) (*Régent et al. 2009, Samson et al. 2011*) (Figure 18). Ces différenciations sont contrôlées par les cytokines produites par les cellules de l'immunité innée, comme l'IL 12 ou l'IFN γ , cytokines importantes pour le profil Th1 produites par les cellules Natural Killer (NK), ou l'IL 4, cytokine primordiale pour la différenciation en cellules de type Th2. Le Transforming Growth Factor β (TGF β) associé à l'IL 6 oriente les cellules vers la voie Th17. Ces différentes populations de LT coordonnent divers types de réponses immunitaires notamment via les cytokines qu'ils vont sécréter. Dans la SEP, on observe un déséquilibre en faveur des profils Th1 et Th17 pro-inflammatoires, à défaut du profil Th2 anti-inflammatoire.

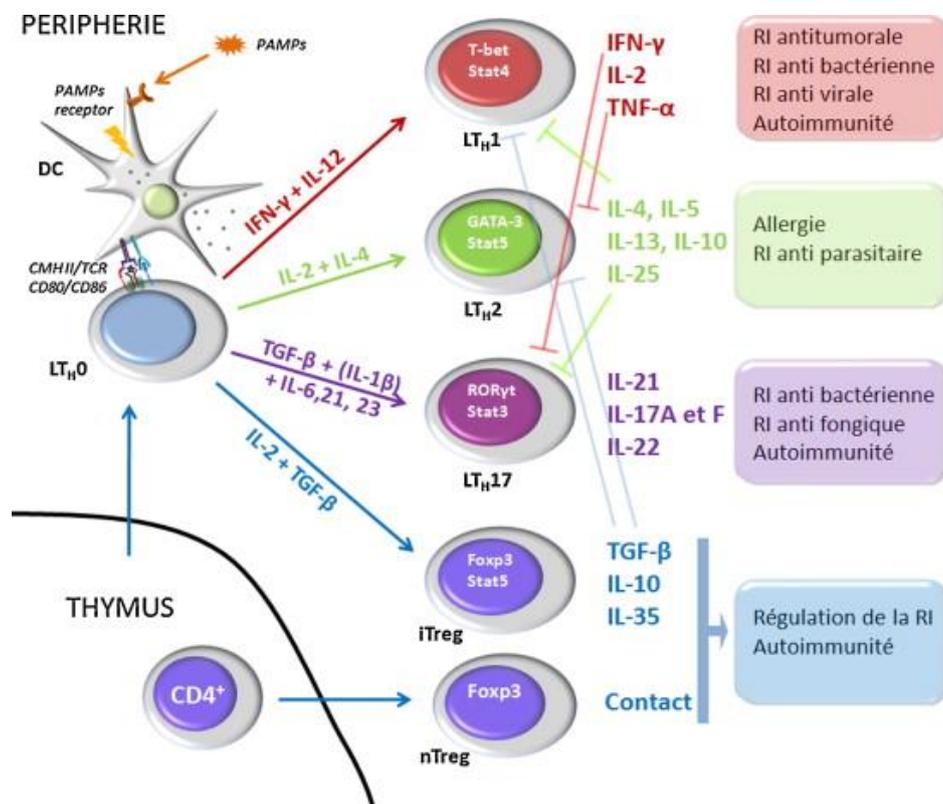


Figure 18. Différenciation des lymphocytes T CD4⁺ naïfs en lymphocytes T helper.
(D'après Samson et al. 2011)

Les PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns) sont des particules associées à des agents pathogènes reconnus comme des signaux de danger par la cellule dendritique (DC) présentatrice d'antigène (CPA). Celle-ci va alors activer le lymphocyte T naïf (LTh0) en présentant le peptide antigénique via son CMH II au récepteur TCR du LTh0. En fonction de la reconnaissance TCR/CMHII-peptide, des molécules de co-stimulation CD80/CD86 et des cytokines sécrétées, le LTh0 va se différencier en 4 voies : LTh1, LTh2, LTh17 ou LTreg. Ces LT se différencient par leur facteur de transcription et par les cytokines qu'ils sécrètent et donc par leur action anti-inflammatoire pour LTh2, pro-inflammatoire pour LTh1 et LTh17 et régulatrice pour iTreg.

1.2 Les lymphocytes Th1

La réponse Th1 est initiée grâce à la sécrétion d'interleukine 12 (IL-12) qui agit à la fois sur les cellules NK et sur les LT CD4+. Les cellules NK activées vont ainsi produire l'IFN γ ce qui va engendrer, avec l'IL12, la différenciation des lymphocytes CD4+ vers la voie Th1 et permettre la transcription des facteurs de transcription T-bet et Stat 4. Ces cellules de type Th1 activées vont alors sécréter d'importante quantité d'IFN γ , d'IL2 et TNF α , cytokines pro-inflammatoires. Les LTh1 sont mobilisés préférentiellement pour éliminer les agents pathogènes intracellulaires (*Salou et al. 2013*).

Dans l'EAE, l'immunisation par des épitopes de la myéline montre la présence d'IFN γ dans les lésions témoignant ainsi de l'implication des LT CD4+ Th1. D'autre part, une augmentation de l'activité de la maladie corrélée à une augmentation d'INF γ et d'IL-12 dans le LCR de patients SEP fut démontrée. Il a également été montré que l'administration d'IFN γ exacerbe la maladie (*Fletcher et al. 2010, Petermann et al. 2011*).

Mais des études menées sur les cytokines IFN γ et IL 12 ont montré que les LTh1 n'étaient pas la seule population de LT CD4 impliquée dans la SEP puisque l'on a constaté que des souris déficientes en IFN γ ou en sous-unité p35 de l'IL 12 n'étaient pas protégées contre l'induction de l'EAE. Les souris déficientes en sous unité p40, qui appartient à la fois à l'IL 12 et l'IL 23, étaient par contre résistantes au développement de l'EAE. Les souris déficientes seulement en IL 23, étaient également résistantes. Ceci prouve donc l'implication d'une autre sous-population de LT CD4, les LTh 17 (*Salou et al 2013*).

1.3 Les lymphocytes Th17

La présence d'IL6 produite par les cellules de l'immunité innée, associée au TGF β , permet l'orientation vers la voie Th 17. Les LTh 17 produisent ainsi l'IL 17, 21 et 22. Lors d'une étude sur l'EAE, il a été constaté que les souris déficientes en IL17 étaient résistantes à l'induction de l'EAE (*Komiyama et al. 2006*). De plus, une augmentation du nombre de LT produisant l'IL-17 a été observée au niveau des lésions actives par rapport aux lésions inactives, lors d'étude de tissus de cerveaux de patients SEP décédés, montrant ainsi le rôle de l'IL-17 dans le processus inflammatoire de la maladie (*Tzartos et al. 2008*). L'équipe de Kebir a également démontré une expression des récepteurs à l'IL-17 et l'IL-22 sur les cellules endothéliales de la BHE et ont montré que l'IL-17 et 22 étaient capables de déstabiliser les

jonctions serrées entre les cellules endothéliales de la BHE, in vitro et in vivo (*Kebir et al. 2007*). Les Th17 jouent donc un rôle important dans la maladie.

1.4. Les lymphocytes T CD8+

Les LT CD8+, par leurs effets cytotoxiques, semblent mieux armés que les LT CD4+ pour induire directement des lésions au sein du SNC, notamment les lésions axonales. Pour exercer leur effet cytolytique, les LT CD8+ doivent reconnaître les peptides antigéniques associés au CMH de classe I, qui sont présentés à la surface des CPA. Or, en condition inflammatoire et pathologique, les neurones, astrocytes et oligodendrocytes expriment le CMH I, ce qui en fait des cibles potentiels pour la lyse par les LT CD8+. Les LT CD8+ s'activent donc par l'interaction entre le TCR et le complexe CMH de classe I / antigène porté par la CPA. Ils conduisent ensuite à la destruction des cellules cibles selon différentes voies :

- la voie FasLigand/Fas: l'interaction entre FasLigand présent à la membrane du lymphocyte T CD8+ et Fas à la membrane de la cellule cible entraîne l'activation d'une cascade de caspases, menant la cellule à l'apoptose.

- la voie perforine/granzyme: l'exocytose de vésicules contenant les molécules perforines et granzymes, permet à la perforine de former des pores au niveau de la membrane de la cellule cible et ainsi permettre l'entrée de granzymes entraînant également l'activation des caspases et l'apoptose

- la voie du TNF α : la sécrétion de cytokines comme le TNF α participe à la lyse de la cellule cible

Les LT CD8+ sont retrouvés au sein des lésions chroniques de SEP en plus grande proportion que les CD4+ qui prédominent dans les lésions aiguës (*Vermesch 2008*). En période d'inflammation, les cellules du SNC (astrocytes, oligodendrocytes) expriment le CMH-I, ce qui en fait des cibles potentielles pour la lyse par les LT CD8+.

2. Lymphocytes B et anticorps

Plusieurs observations suggèrent l'implication du système humoral dans la physiopathologie de la SEP. Notamment la présence de bandes oligoclonales d'immunoglobulines G (IgG) retrouvées dans le LCR de 95% des patients (*Disanto et al. 2012*). On retrouve des LB et anticorps dans les lésions actives. Des follicules ectopiques B ont également été retrouvés dans les méninges de patients atteints de SEP-SP. Ces follicules ectopiques sont des structures « lymphoïde-like » ressemblant à des organes lymphoïdes secondaires. Ils sont formés de cellules B, cellules T, et de chemokines de cellules B (facteur BAFF, CXCL13). On retrouve cette organisation surtout chez des sujets qui ont une forme sévère et précoce. Ainsi, ces structures lymphoïdes, essentiellement localisées dans les zones corticales, sont probablement des éléments dominants de l'inflammation dans les phases progressives de la maladie (*Vermesch 2008, Von Büdingen et al. 2011, Disanto et al. 2012*) (Figure 19). Les traitements utilisés montrent aussi que les LB ont un rôle dans la physiopathologie de la SEP : comme le Rituximab, anticorps monoclonal anti-CD 20, dépletant les LB, qui réduit les lésions inflammatoires visibles à l'IRM (*Hauser et al. 2008*).

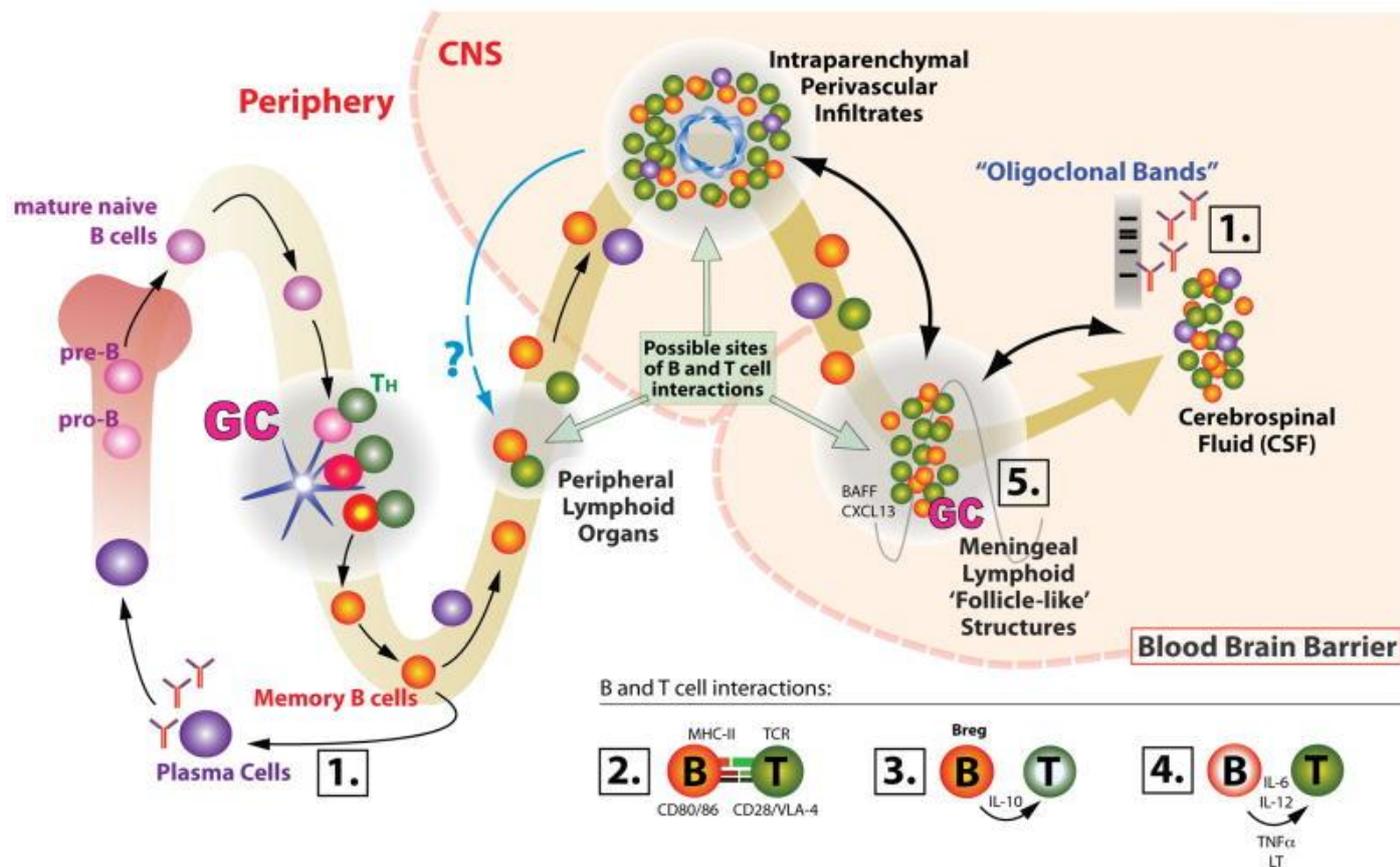


Figure 19. Développement et migration des lymphocytes B : représentation de leur implication dans la sclérose en plaques (D'après Von Büdingen et al. 2011)

Les cellules B sont formées dans la moelle osseuse (MO), les cellules qui quittent la MO sont encore naïves. Elles se différencient ensuite dans les centres germinatifs (GC) des organes lymphoïdes secondaires, lieu de présentation de l'antigène par les lymphocytes T. Les cellules B ainsi matures peuvent soit se différencier en plasmocytes sécrétant d'anticorps soit en cellules B mémoires; ces dernières peuvent ainsi activer les lymphocytes auto-réactifs qui pénètrent alors dans le SNC. Dans le SNC, des interactions ont lieu entre les LT et LB au niveau d'infiltrats périvasculaires, et des structures « follicule-like » sont présentes au sein des méninges. Quant aux plasmocytes, ils sécrètent des anticorps retrouvés dans le LCR (synthèse intrathécale) donnant des bandes oligoclonales, lors de la focalisation isoélectrique du LCR.

La figure 18 résume les connaissances actuelles du développement, de la migration et du rôle des LB dans la SEP. En quittant la moelle osseuse, les cellules B matures naïves se dirigent vers les organes lymphoïdes secondaires pour y subir les dernières étapes de maturation. Elles y rencontrent l'antigène (ex. MBP, MOG) présenté par le LT, qui entrainera l'hypermutation somatique (mutations des régions variables du récepteur des cellules B : BCR) et la commutation de classe (changement d'isotype). Le but de ce processus est de permettre une sélection des LB qui auront une meilleure affinité pour l'antigène, afin d'obtenir des anticorps plus efficaces et des cellules mémoires plus spécifiques si une deuxième infection se révélait.

Après activation par l'antigène, les cellules B peuvent soit se différencier en plasmocytes sécrétant des anticorps, soit se différencier en cellules B mémoires. Les cellules B mémoires ont la faculté de répondre très rapidement à des pathogènes. En effet, elles peuvent présenter rapidement et efficacement l'antigène aux lymphocytes T lors d'une réponse secondaire et se différencier en plasmocytes. Les LB activent ainsi les LT auto-réactifs qui pénètrent ensuite dans le SNC. On retrouve des infiltrats périvasculaires de LT (CD4+ et CD8+) et LB dans le SNC ainsi que des structures « lymphoïde-like » au niveau des méninges. Dans le LCR, on observe une augmentation des LB et plasmocytes, synthétisant localement des IgG avec une distribution oligoclonale.

Ainsi la présence des LB dans les lésions aiguës et chroniques actives ainsi que dans les follicules lymphoïdes, rend compte de la composante immunitaire humorale existant dans tous les stades de la maladie, expliquant ainsi l'intérêt des anticorps anti-CD20, comme le rituximab et l'ocrelizumab, dans le traitement de la SEP.

3. Lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes T régulateurs (LTreg) sont des cellules suppressives, pouvant jouer un rôle dans le développement ou non de la maladie. Ces LT CD4+, formés dans le thymus (nTreg), sont caractérisés par l'expression du marqueur extracellulaire CD25 et du facteur de transcription FoxP3. Dans le modèle animal EAE, des études ont montré que ces cellules pouvaient contrôler le développement de l'EAE (*Venken et al. 2010*) (Figure 20). Il a également été montré que l'action suppressive des LTreg était en partie médiée par l'IL-10, cytokine anti-inflammatoire (Figure 20). Des chercheurs ont remarqué qu'un défaut fonctionnel de cette fonction régulatrice des LTreg était présent chez des patients atteints de SEP (*Viglietta et al. 2004*). Donc, ces cellules T régulatrices ont indiscutablement un rôle capital dans le développement de la SEP.

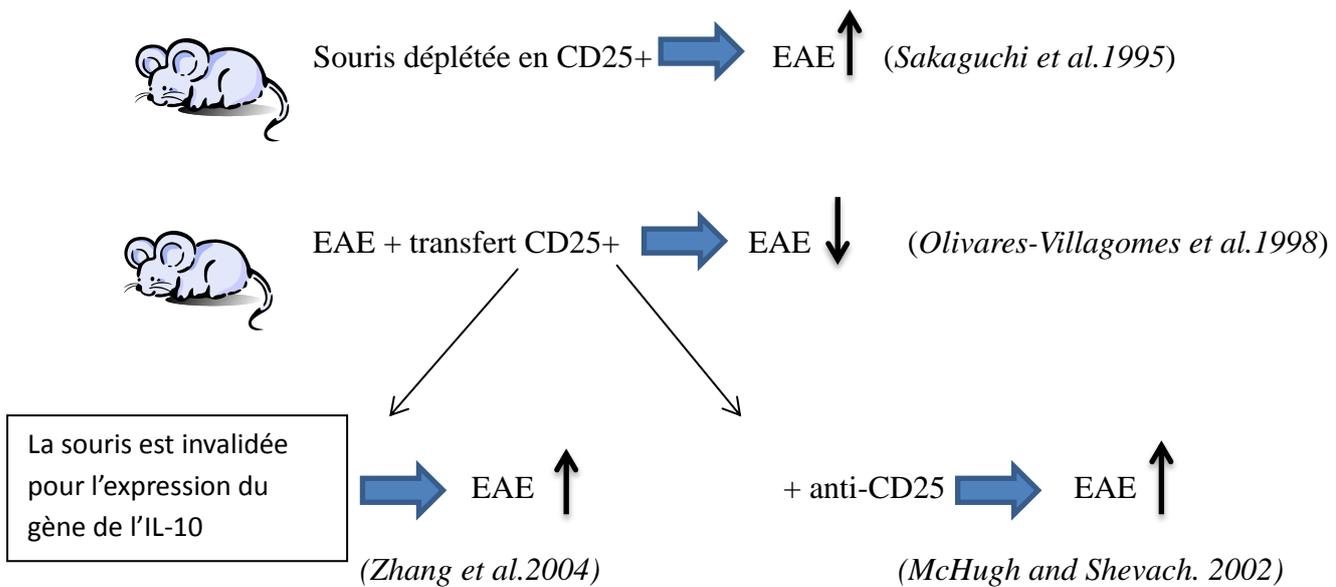


Figure 20. Rôle des lymphocytes T régulateurs dans l'EAE (Vermesch JNLF 2008)

Dans un modèle d'EAE, lorsque la souris est déplétée en marqueur CD25, on observe une augmentation de l'intensité de l'EAE. Dans une autre étude, on a transféré des marqueurs CD25+ aux souris et on a observé une diminution de l'EAE. Lorsque ces mêmes souris sont invalidées pour l'expression du gène de l'IL-10, cytokine anti-inflammatoire sécrétée par les LTreg, on note une augmentation de l'EAE. De même, lorsqu'on ajoute des anticorps anti-CD25 on observe une augmentation de l'EAE. Ces résultats prouvent ainsi l'implication des LTreg dans la suppression de l'EAE via l'expression du marqueur CD25 et la sécrétion d'IL-10.

Ainsi l'immunité innée et l'immunité adaptative sont tous les deux impliquées dans la physiopathologie de la SEP. Les cellules microgliales du SNC (macrophages) contribuent également grandement à la pathogénèse de la SEP. En effet, lors de lésions tissulaires du SNC, elles s'activent et sécrètent de nombreuses molécules dont des cytokines pro-inflammatoires, des protéases, des anions superoxyde et du monoxyde d'azote NO (Tableau 2)

Immunité adaptative
<ul style="list-style-type: none"> • Lymphocytes T CD4+ Th1 : augmentation des cytokines pro-inflammatoires, Lymphocytes T CD4+ Th2 : augmentation des cytokines anti-inflammatoires, Lymphocytes T CD4+ Th17 : augmentation de l'IL-17, • Lymphocytes T CD8+ : cytotoxiques contre les cellules résidentes du SNC/CMH, • Lymphocytes CD4+CD25+ FoxP3+ Tregs : activité immunosuppressive, • Cellules activées par un effet Bystander : <ul style="list-style-type: none"> - macrophages : augmentation des MMP, de l'iNOS... - cellules dendritiques : stimulation des lymphocytes T, présentation des antigènes, - neutrophiles : augmentation des MMP, de l'iNOS... - lymphocytes B : synthèse des anticorps, activation du complément.
Immunité innée
<ul style="list-style-type: none"> • Lignée mastocytaire : relargage de l'histamine et de tryptase, activation des MMP, • « Toll-like receptors » : rupture de tolérance, augmentation de la réactivité des APC aux antigènes du soi, • Complément : liaison à la myéline, démyélinisation.
Contribution des cellules du SNC
<ul style="list-style-type: none"> • Microglie et astrocytes : expriment des molécules de co-stimulation, libèrent des cytokines pro-inflammatoires, • Neurones : libèrent des cytokines pro-inflammatoires.
<p>MMP : métalloprotéinases, Treg : cellules T régulatrices, iNOS : oxyde nitrique synthase inducible.</p>

Tableau 2. Les différents acteurs dans le dysfonctionnement immunologique de la sclérose en plaques (D'après Vermesch 2008)

4. Les auto-antigènes impliqués

Plusieurs auto-antigènes ont été détectés dans le sang et le LCR des patients atteints de SEP sans que l'on puisse trouver d'anticorps spécifique. Ce sont principalement des épitopes de la myéline (MBP (*myelin basic glycoprotein*), PLP (*proteolipid protein*), MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*), MAG (*myelin associated glycoprotein*), Galactocérebroside mais aussi des constituants non myéliniques comme la translocase, enzyme oligodendrocytaire, ou l' α B –cristalline. Il a également été montré que les LB sécrétant des anticorps anti-MBP étaient plus nombreux dans le LCR des patients que des témoins (*Ouallet et al. 2004*). Mais il semblerait qu'il y aurait plusieurs antigènes impliqués dans la maladie, qui peuvent varier d'un individu à l'autre et au cours du temps. Une étude réalisée en 2007, a montré la présence d'anticorps anti-neurofascin-186, molécule d'adhésion dont le principal rôle est de maintenir l'intégrité structurale et fonctionnelle des fibres nerveuses myélinisées, chez des patients atteints de SEP. Ces molécules sont présentes sous deux isoformes, une exprimée dans les nœuds de Ranvier et l'autre au niveau des oligodendrocytes. Ces anticorps anti-neurofascin 186 seraient responsables des lésions axonales dans la SEP (*Mathey et al. 2007*). Une étude récente effectuée en 2012 a également montré qu'un canal potassique KIR4.1, exprimé sur les cellules gliales (oligodendrocytes et astrocytes), était la cible d'auto-anticorps trouvés chez 47% des patients atteints de SEP inclus dans l'étude. En effet, les chercheurs ont trouvé la présence d'anticorps anti-KIR4.1 chez 186 sujets parmi 397 patients atteints de SEP. Il semblerait que ces anticorps activent le complément et induisent une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. Ils ont en plus prélevé des anticorps anti-KIR4.1 à partir du sérum des patients, qu'ils ont ensuite injecté dans le cerveau des souris, ce qui a entraîné des perturbations structurales des cellules gliales (*Srivastava et al. 2012*).

5. Hypothèses de l'activation des lymphocytes T autoréactifs en périphérie

Trois hypothèses principales ont été émises : le mimétisme moléculaire, le double TCR et le défaut de régulation. Le mimétisme moléculaire correspond à l'existence de « cross-réactivité » entre l'antigène d'un agent infectieux et un antigène myélinique (*Salou et al 2013*). En effet, il a été montré que des LT anti-MBP pouvaient être stimulés par des peptides provenant d'agents exogènes, partageant quelques acides aminés avec la MBP. Des réactions croisées ont été observées avec les virus HHV-6 et EBV (*Vermesch 2008*). Les LT peuvent ainsi reconnaître ces deux antigènes et s'activer en périphérie avant de traverser la BHE et

d'entraîner une inflammation dans le SNC (Figure 21). L'hypothèse sur le double TCR repose sur une activation des LT portant deux TCR lors d'une infection virale. Un TCR reconnaît un épitope viral et l'autre reconnaît un épitope de la myéline. Néanmoins, ces deux mécanismes peuvent intervenir chez les patients comme chez les personnes saines. Afin d'expliquer cette différence de pathogénicité, certains auteurs ont émis l'hypothèse d'un éventuel défaut de régulation périphérique par les LTreg (Salou et al 2013).

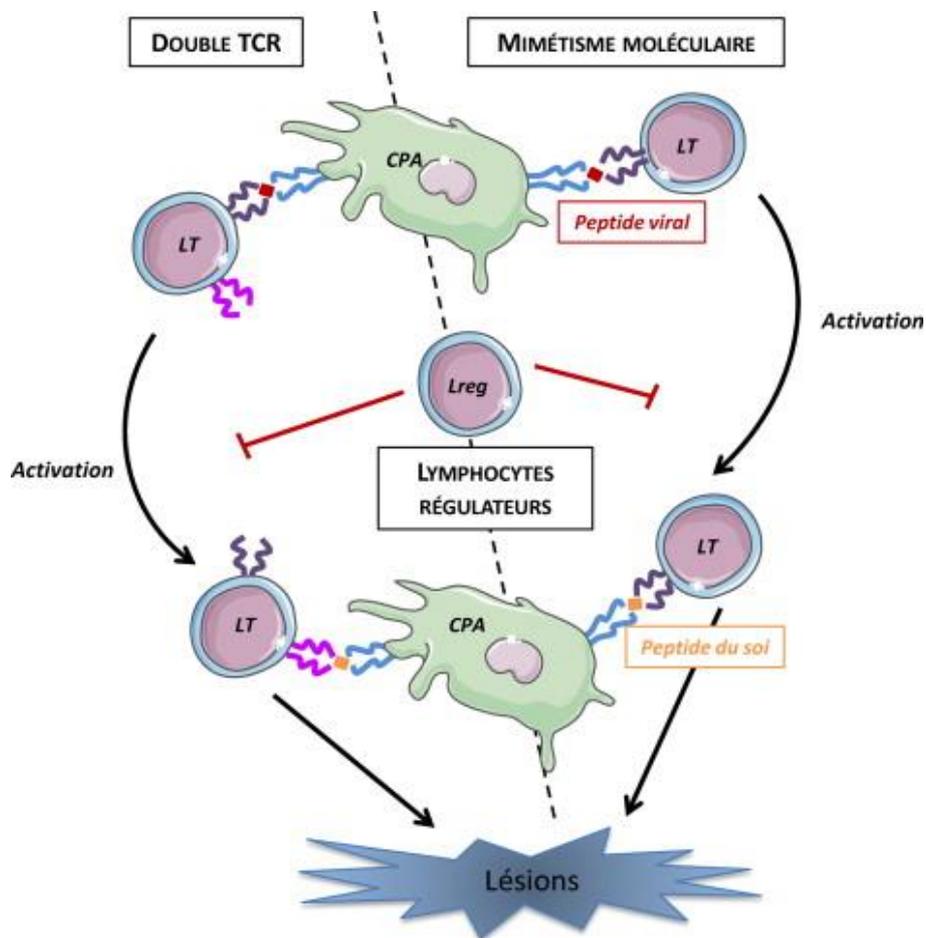


Figure 21. Mécanismes possibles d'activation des lymphocytes T auto-réactifs en périphérie (D'après Salou et al. 2013)

Les LT auto-réactifs pourraient s'activer en périphérie par mimétisme moléculaire (un peptide d'agent exogène, par exemple un peptide viral, aurait une partie de sa séquence d'acide aminés identique à celle de peptides myéliniques endogènes comme la MBP) et par le double TCR (les LT pourraient être activés par deux TCR lors d'une infection virale : un TCR reconnaît le peptide viral et l'autre le peptide endogène myélinique)

6. Traversée de la Barrière Hémato-Encéphalique

Le SNC est considéré comme un site immunoprivilégié car la BHE limite le passage des molécules et des cellules de la périphérie vers le SNC. La BHE est un ensemble de structures séparant le compartiment liquidien sanguin de l'encéphale des deux autres compartiments liquidiens du système nerveux central : le liquide extracellulaire du tissu cérébral et le LCR. Elle est constituée par les parois des capillaires sanguins qui irriguent le système nerveux. Ces capillaires sont tapissés de cellules endothéliales, liées entre elles par des jonctions serrées, la rendant imperméable aux protéines. Les cellules endothéliales sont entourées par une membrane basale autour de laquelle on retrouve de nombreux prolongements d'origine astrocytaires (appelés pieds astrocytaires) permettant de stabiliser la structure de la BHE. La BHE a ainsi un rôle de filtre, elle protège normalement le système nerveux des invasions d'agents pathogènes et limite le passage des cellules immunitaires entre le sang périphérique et le SNC. En effet, en situation physiologique, on retrouve très peu de cellules immunitaires au niveau extra vasculaire dans le SNC.

Mais cette barrière perd son intégrité dans la SEP, et devient perméable (par ouverture des jonctions serrées), laissant passer les cellules immunitaires auto-réactives au sein du parenchyme cérébral (*Hautecoeur 2001*).

La question de la migration des cellules à travers la BHE est cruciale dans la compréhension de la maladie. En condition physiologique, la BHE et les lymphocytes expriment peu de molécules d'adhérence, les lymphocytes ne peuvent donc pas pénétrer dans le SNC. Mais en condition inflammatoire, les lymphocytes étant activés par des cellules présentatrices d'antigènes, il y a une augmentation des molécules d'adhérence à leur surface, notamment les intégrines.

Le passage des lymphocytes activés à travers la BHE s'effectue en trois étapes: roulement, adhésion et migration, qui mettent en jeu différentes molécules adhésives. La première étape fait intervenir les sélectines présentes à la fois sur les lymphocytes et les cellules endothéliales. Les lymphocytes vont ensuite adhérer et migrer à travers la BHE grâce aux intégrines, LFA-1 (*leucocyte function associated antigen-1*) et VLA-4(*very late activation antigen-4*), qui vont se fixer respectivement à ICAM (*intercellular adhesion molecule*) et VCAM (*vascular cell adhesion molecule*) des cellules endothéliales (*Hautecoeur 2001*). (Figure 22).

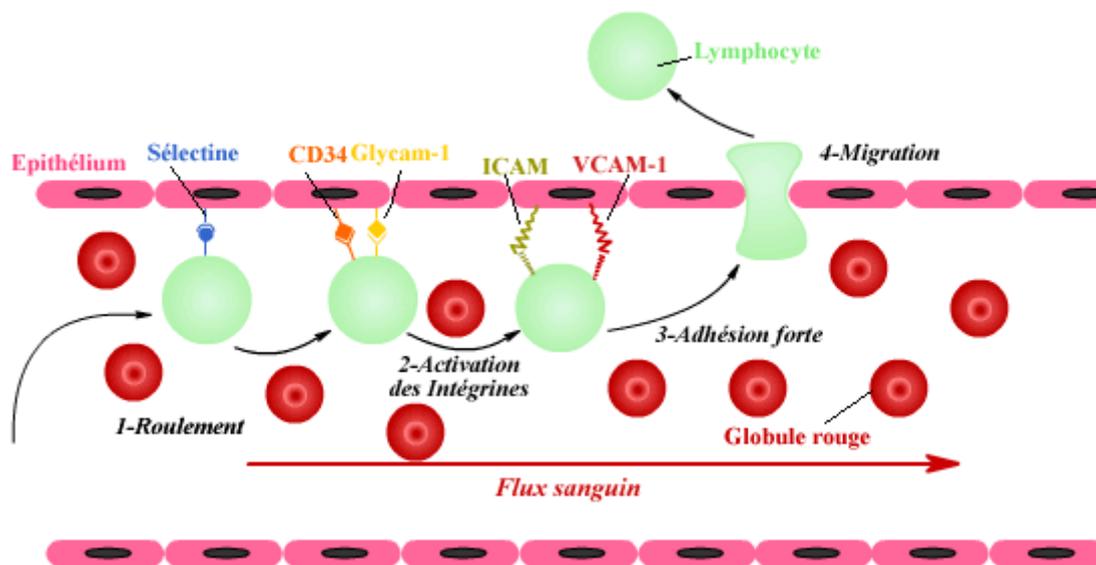


Figure 22. Passage des lymphocytes activés à travers la BHE.

Les lymphocytes activés se fixent à la BHE via les sélectines. L'adhésion devient ensuite plus forte grâce aux intégrines: LFA-1 et VLA-4 des lymphocytes se fixent respectivement à ICAM et VCAM des cellules endothéliales, ce qui leur permet de migrer à travers la BHE.

Dans les lésions de SEP, on observe une surexpression de métalloprotéinases (MMP), notamment MMP-2 et MMP-9. Ces enzymes facilitent le passage des LT à travers la BHE en clivant les jonctions serrées. Elles participent également à la dégradation de la matrice extracellulaire, étape indispensable pour permettre aux LT de migrer dans la substance blanche, et clivent la MBP. Ainsi, en contribuant largement à la rupture de la BHE, les MMP favorisent la dissémination d'autres cellules immunitaires dans le SNC (Hautecoeur 2001, Vermesch 2008).

7. Mécanismes lésionnels au sein du système nerveux central

Après avoir traversé la BHE, les LT sont ensuite réactivés au sein du SNC par les CPA du SNC (cellules microgliales, macrophages), ce qui entraîne la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IFN γ). Ces molécules vont activer les cellules microgliales et macrophages résidents, qui sécrètent alors des enzymes protéolytiques (de type MMP), et surexpriment la forme inductible de la nitric oxyde synthase (iNOS) permettant ainsi la synthèse de monoxyde d'azote (NO) et de radicaux libres (anion superoxyde), ce qui entraîne une souffrance axonale et une démyélinisation. La cascade inflammatoire s'intensifie par la sécrétion de chimiokines (comme RANTES et IL10) par les cellules microgliales et

macrophagiques, qui permettent le recrutement de LT CD8+ et LB qui produisent des anticorps dirigés contre la myéline, contribuant ainsi à sa destruction. Le complément participe également à la démyélinisation. Les dépôts d'IgG sont associées à la présence de protéines du complément (C1q, C3 et C9, marqueur terminal du complexe d'attaque membranaire) près des bordures démyélinisantes des lésions actives (Ouallet et al. 2004, Vermesch 2008). La toxicité du complément et l'activation des lymphocytes via leur liaison avec le fragment Fc des anticorps (IgG) dirigés contre les protéines de la myéline participent ainsi à la démyélinisation (Vermesch 2008) (Figure 23).

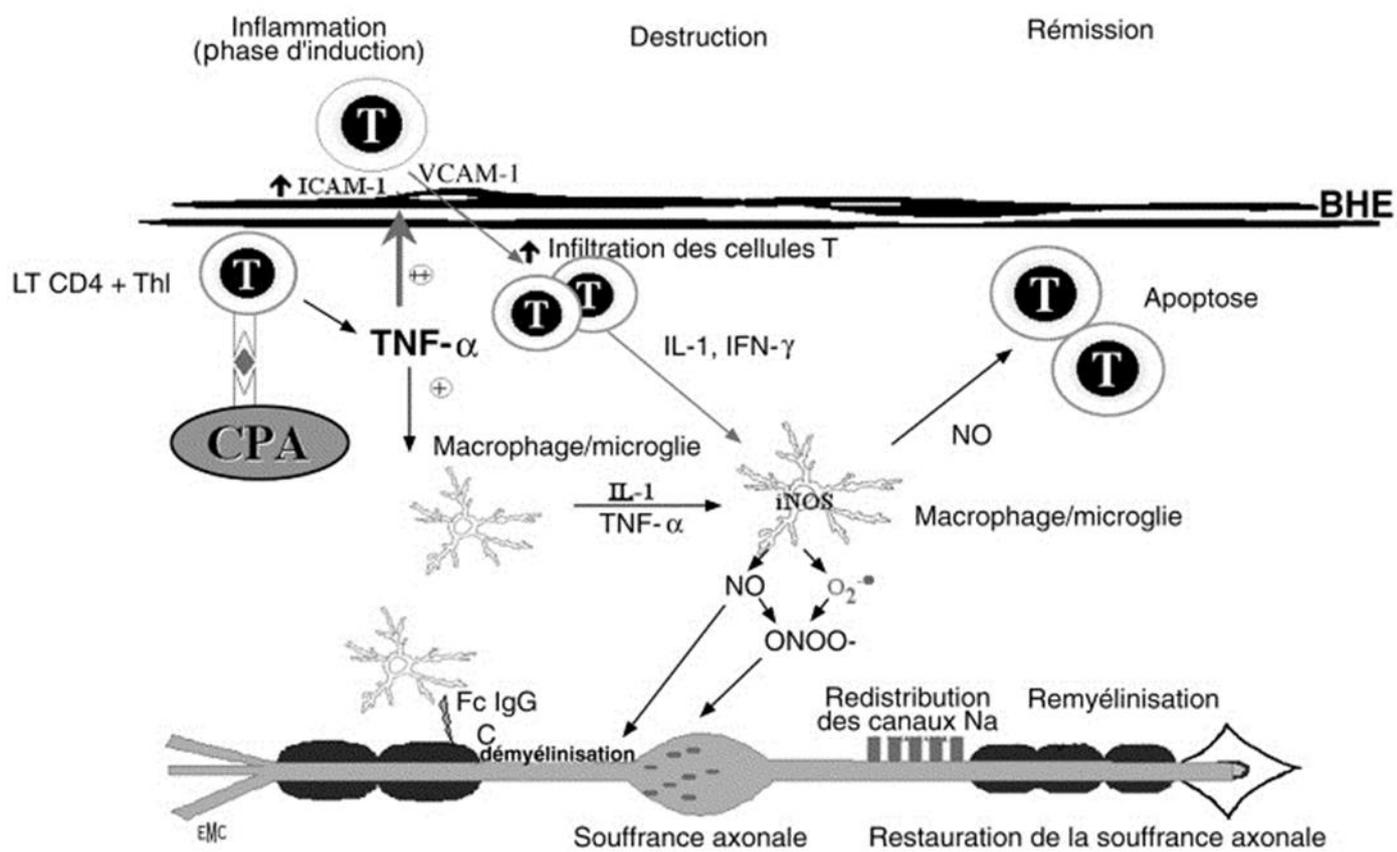


Figure 23. Mécanismes lésionnels de la sclérose en plaques au sein du SNC (D'après Ouallet et al. 2004)

Les LT migrent à l'intérieur du parenchyme cérébral où ils sont réactivés par les CPA du SNC (macrophages, microglie) et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha et l'IL-1. Ces dernières vont favoriser la surexpression de la forme inducible de la nitric oxide synthase (iNOS) entraînant la libération de monoxyde d'azote et de radicaux libres, ce qui conduit à la démyélinisation. Le complément participe également à la souffrance axonale. Des mécanismes compensateurs sont instaurés (redistribution des canaux sodiques, remyélinisation spontanée) pour rétablir la conduction nerveuse altérée par la démyélinisation.

Des mécanismes compensateurs sont alors mis en place pour essayer de restaurer la conduction nerveuse altérée par la démyélinisation :

- La redistribution des canaux sodiques

Dans les axones normalement myélinisés, les canaux sodiques voltage-dépendants (Nav) sont regroupés au niveau des nœuds de Ranvier. Le potentiel d'action de ces axones myélinisés « saute » entre les nœuds (conduction saltatoire). Mais au cours de la démyélinisation, les canaux sodiques sont redistribués le long de l'axone afin de maintenir une conduction lente sur la partie démyélinisée, créant des troubles de conduction (blocs de conduction) (Figure 23).

- La remyélinisation spontanée

La myéline néoformée est moins épaisse que la myéline initiale, c'est-à-dire que les enroulements myéliniques autour de l'axone sont moins nombreux. La longueur inter-nodale (distance entre deux nœuds de Ranvier) est également plus courte par rapport aux fibres normalement myélinisées. Cette nouvelle myéline est cependant fonctionnelle, elle permet une conduction nerveuse rapide et saltatoire contribuant à la rémission clinique (*Lubetzki 2008*) (Figure 24).

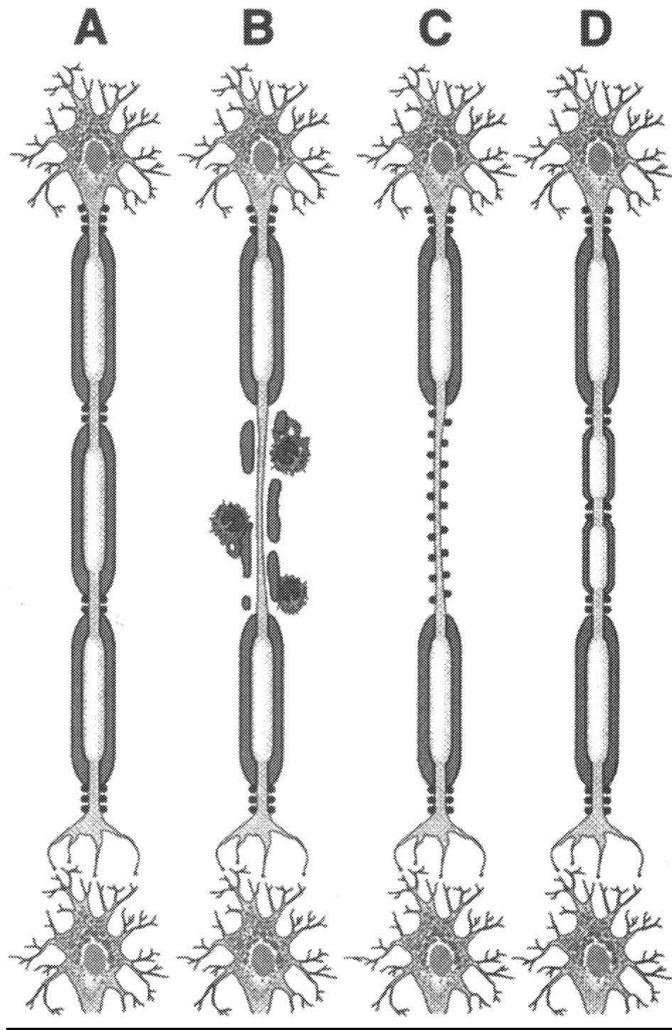


Figure 24. Mécanismes de compensation des lésions axonales (D'après Joy et al. 2001)

(A) *Fibre normalement myélinisée*

(B) *Démyélinisation par un processus inflammatoire conduisant à une redistribution des canaux sodiques voltage-dépendant qui crée un bloc de conduction (C)*

(D) *Remyélinisation permettant la restauration de la conduction nerveuse et la rémission clinique*

MCAM, une molécule d'adhésion impliquée dans la pénétration des lymphocytes dans le système nerveux central au cours de la SEP

MCAM ou CD146, est une molécule d'adhésion récemment découverte, qui est exprimée à la fois par les cellules endothéliales et par les lymphocytes T. Larochelle et ses collaborateurs ont mené une étude montrant que MCAM était principalement exprimé par les lymphocytes T CD4+ mémoires et les lymphocytes T CD8+ capables de sécréter de l'IL-17. Ils ont également noté une augmentation du nombre de LTCD4+ MCAM+ dans le sang de patients ayant une SEP par rapport aux témoins. De plus, des lymphocytes T MCAM+ ont été retrouvés au niveau des lésions. Ces travaux suggèrent une nouvelle piste thérapeutique pouvant cibler MCAM comme traitement de la maladie (*Larochelle et al. ECTRIMS 2012*).

VI. Diagnostic

Du fait de l'absence de biomarqueur spécifique, le diagnostic de SEP repose sur la mise en évidence des manifestations cliniques, biologiques et neuroradiologiques des lésions inflammatoires démyélinisantes disséminées dans le SNC.

Ainsi le diagnostic est fondé sur la mise en évidence d'une dissémination des lésions dans l'espace et dans le temps, sur la présence d'arguments cliniques et paracliniques (IRM, LCR) en faveur du caractère inflammatoire démyélinisant de la maladie et enfin sur l'absence d'autre diagnostic. L'âge de survenue est également un élément important qui oriente le diagnostic. Les critères diagnostiques retenus par consensus sont ceux de McDonald et al. révisés en 2010 (cf. Annexes 3).

1. Critères cliniques

Le diagnostic clinique repose sur 2 critères principaux :

- **la dissémination des lésions dans le temps** (évolution par poussées), correspond à la survenue d'un deuxième épisode neurologique au moins un mois après le premier
- **la dissémination des lésions dans l'espace**, correspond à la présence d'au moins deux lésions distinctes dans le SNC (*Scherer et al. 2009*). L'examen neurologique doit mettre en évidence une atteinte du SNC donnant à l'examen clinique des signes traduisant une atteinte prédominante de la substance blanche (faisceaux moteurs ou sensitifs, tronc cérébral, cervelet).

2. L'Imagerie par résonance magnétique

L'IRM est l'examen de choix dans le diagnostic de la SEP. Il constitue actuellement l'examen paraclinique le plus utile pour le diagnostic positif et différentiel de la SEP. Cet outil permet un examen précoce de la maladie en s'appuyant sur les critères établis par McDonald en 2001 et actualisés par Polman en 2005 (*Anxionnat et al. 2010*). Les nouveaux critères diagnostiques de McDonald 2010 permettent d'établir le diagnostic de SEP dès la première IRM pour les patient ayant présenté un SCI.

Il existe plusieurs types de séquences et d'images IRM:

- **Les séquences pondérées en T1** : ces séquences anatomiques ont un faible contraste. Les lésions sont un peu plus foncées que la substance blanche, communément appelées **lésions hypo intenses** ou « **trous noirs** ». Ces séquences sont utilisées pour mettre en évidence une fixation anormale de produit de contraste, le gadolinium qui traverse la BHE endommagée par l'inflammation (notons que dans un cerveau normal, la BHE étant intacte, le produit de contraste ne peut pas y pénétrer). Après injection de gadolinium, on observe ainsi une coloration blanche et très intense de la lésion. Cette augmentation de contraste montre ainsi l'existence d'une rupture de la BHE et donc d'une activité inflammatoire évolutive ou « plaque active » (critère de dissémination temporelle) (*MIPSEP*). L'injection de gadolinium permet donc de rehausser les signaux et de localiser des plaques datant de moins d'un mois, permettant de distinguer les plaques récentes des anciennes et donc de suivre l'évolution de la maladie.
- **Les séquences pondérées en T2/ FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*)**: ici la substance grise est plus claire que la substance blanche. Contrairement aux séquences pondérées en T1, les **plaques** sont **hyperintenses**, c'est à dire qu'elles apparaissent plus claires que la substance blanche (Figure 25).

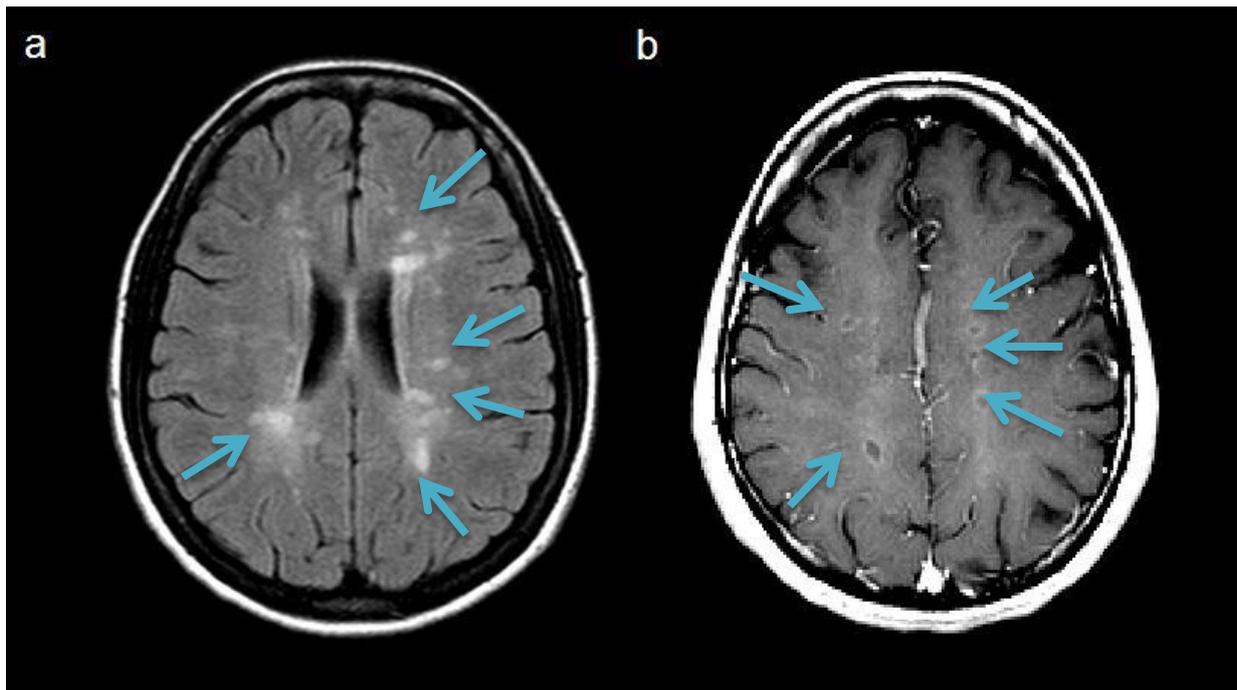


Figure 25. (a) IRM cérébrale en T2 (b) Lésions T1 prenant le gadolinium (Buzzard et al. 2012)
les lésions sont signalées par les flèches bleues

Une IRM médullaire peut être réalisée en plus, notamment si le nombre et la localisation des hypersignaux ne semblent pas suffisants pour poser le diagnostic (Figure 26).



Figure 26. Exemple d'IRM médullaire en séquence T2. Hypersignal intramédullaire C3-C4 (CEN-neurologie)

La coexistence de lésions anciennes (non rehaussées par le gadolinium) et de lésions récentes rehaussées, témoigne de la dissémination dans le temps, et une atteinte de plusieurs régions du SNC témoigne de la dissémination dans l'espace (*Scherer et al. 2009*).

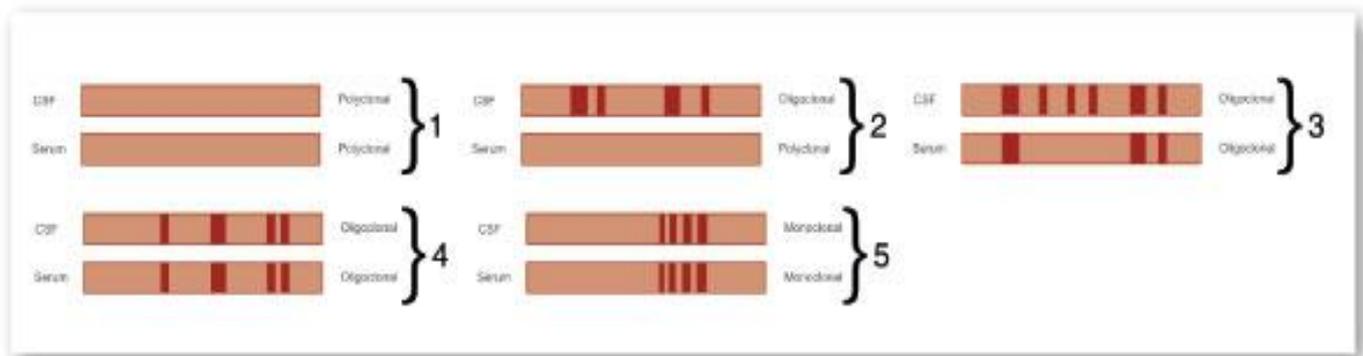
Néanmoins, ces anomalies observées au cours de l'IRM ne sont pas spécifiques de la SEP et peuvent être retrouvées au cours d'autres affections.

3. Etude du liquide céphalo-rachidien

La SEP est caractérisée par une infiltration de la substance blanche de la moelle épinière et du cerveau par les cellules inflammatoires. Actuellement l'analyse du LCR est la seule analyse biologique faisant partie des critères diagnostiques de la SEP avec une sensibilité supérieure à 90% pour la SEP (*Lalive 2011*).

Dans le cadre de la SEP et des maladies inflammatoires, l'exploration biochimique repose sur deux analyses :

- Une analyse quantitative des immunoglobulines et d'albumine présentes dans le LCR comparativement au sérum. Ce dosage a pour objectif d'évaluer l'état de perméabilité de la BHE (*Delaroche et al. 2003*)
- Une analyse qualitative à la recherche de bandes oligoclonales d'immunoglobulines IgG par focalisation isoélectrique, technique de référence. En effet le diagnostic de réaction inflammatoire repose essentiellement sur la mise en évidence d'une distribution oligoclonale des IgG du LCR. Chez les personnes atteintes de SEP, ces bandes ne sont pas présentes dans leur sérum, montrant ainsi une synthèse intrathécale d'IgG et donc un processus inflammatoire limité au SNC (*Delaroche et al. 2003, Figure 27*).



Type 1: Normal pattern

Type 2: Intrathecal Ig G synthesis (ex: Multiple Sclerosis)

Type 3: Intrathecale Ig G synthesis in systemic disease

Type 4: Systemic inflammation (mirror pattern with oligoclonal pattern)

Type 5: Monoclonal gammopathy (mirror pattern with monoclonal bands)

Figure 27. Représentation des bandes oligoclonales d'IgG au cours de la sclérose en plaques (type 2) (Interlab)

L'étude du LCR chez les patients atteints de SEP montre une inflammation du SNC: on retrouve une hyperprotéinorachie, une lymphocytose et une synthèse intrathécale d'IgG avec une distribution oligoclonale. Toutefois, ces anomalies ne sont pas spécifiques de la SEP, elles peuvent être retrouvées dans d'autres affections inflammatoires ou infectieuses du SNC (syndrome de Goujerot-Sjögren, lupus, maladie de Behçet, méningites, syphilis) (*Ouallet et al. 2004*) (Tableau 3).

Un bilan biologique sanguin est également réalisé pour écarter d'autres maladies inflammatoires (infections, lupus érythémateux disséminée, maladie de Behçet...): les résultats ne montrent pas de syndrome inflammatoire et l'immunoélectrophorèse des protéines sériques est normale (*Scherer et al. 2009*).

Maladies/syndromes	Incidence approximative de la présence d'une DO dans le LCR (%)
Sclérose en plaques	> 90
Panencéphalite sclérosante subaiguë	100
Neurosyphilis	95
Neuro-VIH	50-80
Neuro-Lyme	65-80
Neuro-Lupus	30-80
Neuro-Sjogren	75-90
Neuro-Behçet	20-50
Ataxie-télangiectasie	60
Vasculite primaire SNC (PACNS)	Peut être positif
Harada's meningitis-uveitis	60
Neuro-sarcoïdose	30-70
Encéphalite infectieuse (HSV, VZV...)	10-30 (souvent non persistante)
Adrénoleucodystrophie	Elevé
Syndromes paranéoplasiques	10-50
Encéphalites auto-immunes	Elevé
Epilepsies auto-immunes	Elevé

Tableau 3. Diagnostic différentiel de la présence d'une distribution oligoclonale (DO) d'anticorps dans le liquide céphalo-rachidien (D'après Lalive. 2011)

4. Potentiels évoqués

Les potentiels évoqués sont des potentiels électriques recueillis après une brève stimulation (*Campus numérique UNF3S*). Ces examens complémentaires permettent de mesurer la vitesse de conduction au niveau des voies visuelles (PEV), motrices (PEM), sensibles (PES) et auditives (PEA). Dans les fibres démyélinisées, l'influx va être très ralenti par rapport aux fibres normales. Les potentiels évoqués visuels sont les PE les plus fréquemment mesurés. Ils enregistrent l'activité du nerf optique en mesurant le temps nécessaire pour que le cerveau reçoive et interprète les images (*Fagnez 2013*) (Figure 28).

Ces techniques permettent ainsi de mettre en évidence des troubles de conduction avant même qu'ils ne provoquent de signes cliniques (*Fagnez 2013*).

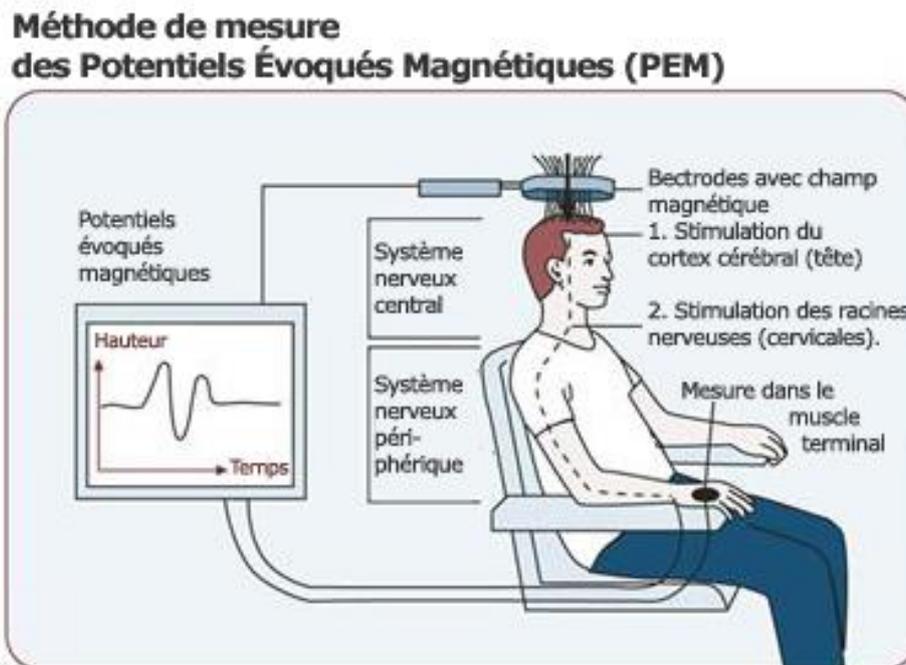


Figure 28. Représentation de l'examen des potentiels évoqués (Lunea)

VII. Expression clinique

Les signes cliniques de début sont variés du fait de la multifocalité possible des lésions au sein du SNC. Les manifestations cliniques initiales sont monosymptomatiques dans 45% des cas. Les symptômes initiaux les plus fréquents sont moteurs dans 40% des cas, visuels dans 20% des cas et sensitifs dans 20% des cas (*Scherer et al. 2009*) (Tableau 4).

1. Phase initiale

1.1 Troubles moteurs

L'atteinte de la voie pyramidale est responsable d'un déficit moteur, uni ou bilatéral, et d'un trouble du tonus (spasticité). Les symptômes révélateurs sont une paraparésie le plus souvent, une hémiparésie ou une monoparésie. L'intensité est très variable, cela peut aller de la simple gêne motrice à type de lourdeur, à un déficit complet d'un membre.

L'atteinte de la voie cérébelleuse donne lieu à des troubles de l'équilibre, de la coordination des mouvements, une hypotonie, et une dysarthrie (voix scandée). Cette atteinte apparaît le plus souvent au cours de l'évolution de la maladie, associée à des symptômes pyramidaux (*Campus numérique UNF3S, Scherer et al. 2009, Cambier et al. 2012*).

1.2 Troubles visuels : la névrite optique rétrobulbaire

La névrite optique rétrobulbaire (NORB) résulte de la formation d'une plaque de démyélinisation au sein du nerf optique. Cette atteinte, souvent révélatrice de la maladie, est presque constante dans la SEP, elle se manifeste au début de la maladie ou au cours de son évolution. La NORB se traduit par une baisse rapide, en quelques heures ou quelques jours, de l'acuité visuelle d'un œil, et une douleur oculaire ou orbitaire. Le fond d'œil est normal au début mais on constate parfois un scotome central et un œdème papillaire. La névrite optique évolue favorablement en quelques mois. La récupération est complète dans 80% des cas. Après récupération, il peut survenir à l'effort, ou lors de l'augmentation de la température

corporelle (bain chaud), une baisse transitoire de quelques minutes de l'acuité visuelle (*phénomène d'Uhthoff*) (Scherer et al. 2009, Cambier et al. 2012).

1.3 Troubles sensitifs

Ils correspondent à des paresthésies : sensations de picotements, de fourmillements, d'engourdissement, de décharges électriques, de ruissellement d'eau sur le corps. Le signe de Lhermitte, caractéristique mais non spécifique à la SEP, correspond à une impression de décharge électrique le long du rachis et des membres survenant lors de la flexion de la nuque. Il révèle une atteinte médullaire cervicale (Scherer et al. 2009).

1.4 Atteinte du tronc cérébral

L'atteinte des nerfs oculomoteurs se manifeste par une diplopie, et un nystagmus. L'atteinte du trijumeau aboutit ou à une névralgie faciale (névralgie du trijumeau) qui doit faire évoquer le diagnostic de SEP quand elle survient chez un sujet jeune. L'atteinte des voies vestibulaires se traduit par des vertiges, des nausées lors des changements de position ou de rotation de la tête et des troubles de l'équilibre (Cambier et al. 2012).

2. Phase d'état

Au bout de quelques années d'évolution, les atteintes motrices, sensitives, cérébelleuses, des nerfs crâniens, sphinctériennes coexistent, aboutissant à des handicaps dans la vie quotidienne. Des troubles de déglutition, de phonation peuvent être observés (Pérennes et al. 2008).

2.1 Troubles vésicosphinctériens et sexuels

Les troubles urinaires les plus fréquents sont l'impériosité mictionnelle (85 %), une incontinence urinaire, une pollakiurie ou une dysurie. En plus de la gêne fonctionnelle, ces troubles favorisent la survenue d'infections urinaires répétées. A cela, s'ajoute fréquemment une constipation.

Les troubles sexuels sont également très fréquents : troubles de l'érection chez l'homme, baisse de la libido et sécheresse vaginale chez la femme (*Ouallet et al. 2004*).

2.2. La Fatigue

La fatigue, quasi constante, est très invalidante, est l'un des symptômes le plus fréquent chez les patients atteints de SEP. Elle peut survenir dès le début de la maladie et n'est pas nécessairement corrélée au degré de handicap physique. Sa physiopathologie est mal connue : des troubles de la conduction des fibres nerveuses myélinisées, une diminution du métabolisme oxydatif musculaire, des facteurs psychiques, l'influence des troubles du sommeil et une libération de cytokines pro-inflammatoires sont évoqués. La fatigue a un important retentissement sur la vie quotidienne des patients. Elle peut entraîner une modification de la qualité du sommeil, une diminution de la résistance à l'effort, une réduction des performances physiques et intellectuelles pouvant aboutir à un arrêt prématuré de l'activité professionnelle. Les patients sont également moins aptes à participer aux activités familiales ce qui peut parfois entraîner une dépression et une désocialisation (*Ouallet et al. 2004, Labauge et al. 2004*).

2.3 Troubles cognitifs

Les troubles cognitifs concernent 40 % à 70 % des patients atteints de SEP. Ils surviennent plus tardivement dans l'évolution : difficultés de concentration, un apragmatisme, des troubles de mémoire sur les faits récents. Dans les formes très évoluées de SEP, il peut exister une démence. Le caractère et le comportement peuvent être atteints, avec tantôt une euphorie, tantôt un syndrome dépressif.

2.4 Les douleurs

Les douleurs sont fréquemment rencontrées dans la SEP. Elles sont chroniques à type de broiement souvent dans les membres, signant le déséquilibre musculosquelettique (dû au déficit moteur et à la spasticité) ou peuvent être plus aiguës, paroxystique à type de décharges.

	Phase initiale (%)	Phase d'état (%)
Atteinte pyramidale	20	80 à 90
Atteinte cérébelleuse	10	70
Atteinte sensitive	20	70
Troubles visuels	20 à 25	50
Dysarthrie		40 à 50
Troubles cognitifs		40 à 70
Problèmes de mémoire		40 à 70
Troubles urinaires	2 à 34*	50 à 80
Troubles du transit		50
Troubles sexuels		26 à 75
Fatigue		50 à 75

**Les troubles urinaires peuvent être inauguraux dans 2 % à 34 % des cas survenant parfois de façon isolée.*

Tableau 4. Répartition des atteintes présentes au cours de la sclérose en plaques (D'après Gallien et al. 2012)

VIII. Sclérose en plaques et grossesse

La SEP débute dans 80% des cas entre 20 et 40 ans, et atteint plus fréquemment les femmes. Il s'agit donc principalement de femmes jeunes en âge de procréer. Les patientes se posent donc rapidement la question de la relation SEP-grossesse : la grossesse a-t-elle un impact sur la maladie ? L'accouchement sous péridurale et l'allaitement sont-ils contre-indiqués ? Peuvent-elles être traitées pendant la grossesse ou à quel moment doivent-elles arrêter leur traitement et le reprendre ? Plusieurs questions auxquelles nous allons essayer de répondre.

1. Effets de la grossesse sur la maladie

L'étude PRIMS réalisée en 1998, a permis de bousculer les aprioris sur les effets de la grossesse sur la SEP. En effet, autrefois déconseillée chez les patientes atteintes de SEP, la grossesse est aujourd'hui tout à fait envisageable. Cette étude a été conduite dans 12 pays européens entre 1995 et 1998, auprès de 227 femmes. Elle a montré une diminution de la fréquence des poussées pendant la grossesse et essentiellement au cours du troisième trimestre et une augmentation de la fréquence des poussées lors du premier trimestre après l'accouchement chez 1/3 des patientes. Le taux de poussées diminuait ensuite au cours des deux années suivant l'accouchement et retrouvait son taux d'avant la grossesse (Vukusic *et al.* 2006) (Figure 29).

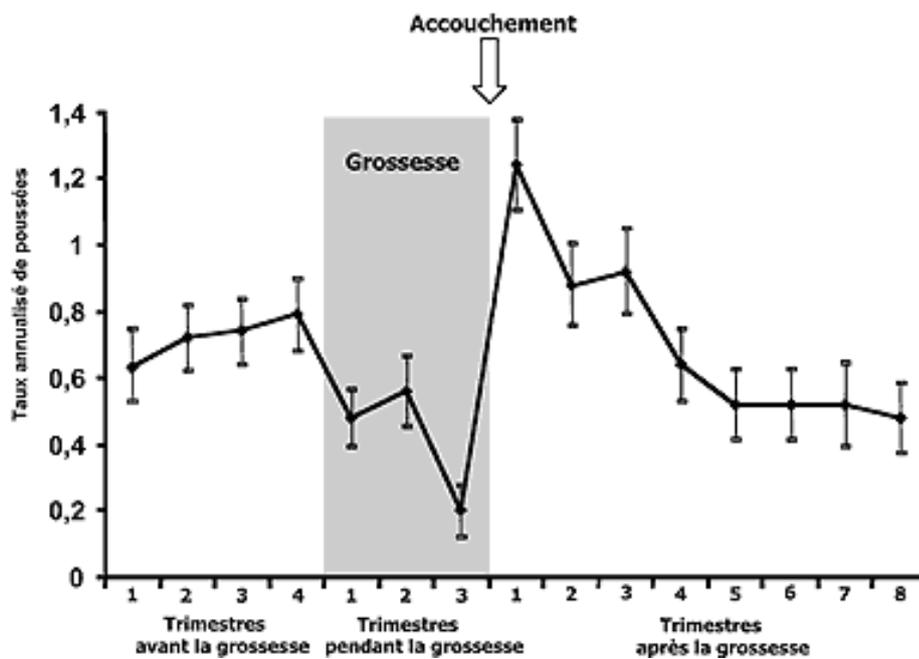


Figure 29. Taux annualisé de poussées pour chaque trimestre dans l'année avant la grossesse, pendant la grossesse, et dans les deux années suivant l'accouchement (D'après Vukusic et al. 2006)

Cette diminution du taux de poussées pendant la grossesse serait due à l'augmentation du taux d'hormones sexuelles. En effet, la grossesse correspond à une période pour l'organisme féminin d'acceptation immunologique du non-soi provenant des antigènes fœtaux issus du père. Cette situation immunologique est due à l'effet immunomodulateur des hormones sexuelles dont le taux est très élevé pendant la grossesse : les œstrogènes stimulent la sécrétion des cytokines TH2 anti-inflammatoires (IL-6, IL-10) permettant d'antagoniser les cytokines TH1 et TH17 pro-inflammatoires (252). Quant à la progestérone, elle permet également de favoriser le développement des LTh2 anti-inflammatoires (Whitacre et al. 1999). De plus, une augmentation des cellules T régulatrices a été observée chez les femmes durant la grossesse (Somerset et al. 2004).

En ce qui concerne l'analgésie péridurale et l'allaitement, il ne semble pas y avoir d'effets néfastes sur l'évolution du handicap et le taux de poussées en post-partum. Une étude a même montré qu'un allaitement exclusif pouvait réduire la fréquence des poussées en post-partum (Langer-Gould et al. 2009). Les indications de césarienne ou de déclenchement de l'accouchement ne sont pas modifiées par la SEP., elles sont identiques à celles d'une femme indemne de la maladie.

2. Traitements

2.1 De la poussée

Les traitements de poussées par bolus intraveineux (IV) de corticoïdes au cours de la grossesse ne sont pas contre-indiqués, mais la décision d'une corticothérapie chez la femme enceinte doit être prise au cas par cas et seulement en cas de nécessité absolue car les risques de la méthylprednisolone ou de la prednisolone pendant la grossesse sont estimés par la Food and Drug Administration (FDA) à un niveau C, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'étude adéquate chez l'animal ou chez l'homme pour conclure sur l'innocuité de ce traitement (Moreau et al. 2010, Bodiguel et al. 2014).

En ce qui concerne la prévention des poussées du post-partum, trois mesures préventives sont proposées : la corticothérapie, les immunoglobulines IV et les hormones sexuelles (association d'un dérivé de progestérone et d'oestradiol) afin de maintenir le statut hormonal protecteur durant le post-partum. Elles sont généralement proposées aux patientes à risque élevé de poussées dans le post-partum (patientes ayant fait au moins une poussée dans l'année précédant la grossesse et/ou au cours de la grossesse) (*Moreau et al. 2010, Bodiguel et al. 2014*)

2.2 De fond

Jusqu'à présent, les recommandations générales étaient d'arrêter tout traitement de fond trois mois avant l'arrêt de la contraception (six mois pour les immunosuppresseurs). Mais en ce qui concerne le traitement par interférons (IFN) et acétate de glatiramère, les recommandations ont été modifiées. D'après des études faites chez des femmes enceintes traitées par IFN et acétate de glatiramère durant le premier mois de conception, ces traitements n'ont pas entraîné de risques graves pour l'enfant (malformation, retard de développement) ou la mère. Ainsi, aujourd'hui, il est possible pour la patiente de poursuivre le traitement par IFN ou acétate de glatiramère, jusqu'à la preuve de la conception et il n'est pas nécessaire de l'arrêter systématiquement trois mois avant surtout chez les patientes souffrant de formes actives (*Moreau 2012, Bodiguel et al. 2014*). (Tableau 5).

Médicaments	Classes FDA	Effets	Conduite à tenir en cas de désir de grossesse	Allaitement
Interférons béta	C	Pas de malformation (petits poids de naissance)	Poursuite du traitement désormais possible jusqu'à la preuve de la conception	CI
Acétate de glatiramère (Copaxone®)	B	Pas de malformation	Poursuite du traitement désormais possible jusqu'à la preuve de la conception	Déconseillé
Diméthylfumarate (Tecfidera®)	C	Toxicité sur la reproduction chez l'animal	Arrêt impératif avant la conception : maintien d'une contraception efficace 3 mois après l'arrêt du traitement	CI
Térfilunomide (Aubagio®)	X	Tératogène (anomalies congénitale graves)	Arrêt impératif avant la conception : maintien d'une contraception efficace tant que la concentration en térfilunomide > 0.02mg/L (environ 8 mois, sinon possibilité de procédure d'élimination accélérée par cholestyramine, charbon actif)	CI
Fingolimod (Gilenya®)	C	Risque graves pour le fœtus (chez l'animal : pertes fœtale et malformations)	Arrêt impératif avant la conception : maintien d'une contraception efficace 2 mois après l'arrêt du traitement Pendant le traitement et 2 mois après l'arrêt du traitement	CI
Natalizumab (Tysabri®)	C	Toxicité sur la reproduction chez l'animal	Arrêt impératif avant la conception : maintien d'une contraception efficace 3 mois après l'arrêt du traitement	CI
Alemtuzumab (Lemtrada®)	C	Toxicité sur la reproduction chez l'animal	Arrêt impératif avant la conception : maintien d'une contraception efficace 4 mois après l'arrêt du traitement	CI
Mitoxantrone (Elsep®)	D	Génotoxique pour le fœtus (risque d'atteinte de l'ADN fœtal)	Arrêt impératif avant la conception : maintien d'une contraception efficace 6 mois après l'arrêt du traitement -Risque d'infertilité irréversible chez l'homme (conservation de sperme avant le traitement)	CI
Cyclophosphamide (Endoxan®) (hors AMM)	D	Tératogène	Arrêt impératif avant la conception : maintien d'une contraception efficace 6 mois après l'arrêt du traitement	CI
Méthotrexate (hors AMM)	X	Tératogène	Arrêt impératif avant la conception : maintien d'une contraception efficace 6 mois après l'arrêt du traitement	CI
Mycophénolate mofétil (Cellcept®)	C	Malformation des oreilles, malformations chez l'animal	Arrêt impératif avant la conception : maintien d'une contraception efficace 6 mois après l'arrêt du traitement	Déconseillé

Tableau 5. Résumé des effets des traitements de la sclérose en plaques sur la grossesse et la conduite à tenir en cas de désir de grossesse et d'allaitement. (Moreau et al. 2010, Bodiguel et al. 2014, Guilloton 2015)

Classes de la Food and Drug Administration (FDA) :

A : les études contrôlées chez l'homme n'ont pas montré de risque fœtal. Ces médicaments sont les plus sûrs ;
B : les études chez l'animal n'ont pas montré de risque fœtal, mais il n'y a pas d'études contrôlées chez l'homme ; ou des effets indésirables sur le fœtus ont été montrés chez l'animal, mais les études bien contrôlées chez l'homme ne l'ont pas confirmé ;

C : il n'y a pas d'études adéquates chez l'animal ou chez l'homme ; ou des effets indésirables sur le fœtus ont été montrés chez l'animal, mais il n'y a pas de données disponibles chez l'homme ;

D : il existe des preuves d'un risque pour le fœtus humain, mais les bénéfices peuvent être supérieurs au risque dans certaines situations (par exemple, situations mettant la vie en danger, ou maladies graves pour lesquelles des médicaments plus sûrs ne peuvent être utilisés ou sont inefficaces) ;

X : les risques prouvés pour le fœtus dépassent tout bénéfice possible

Deuxième partie :
LES TRAITEMENTS

VIII. Traitements actuels

1. De la poussée

1.1 Par corticoïdes

Il repose sur les corticoïdes à fortes doses par voie intraveineuse et le repos. Le traitement des poussées nécessite des injections intraveineuses de méthylprednisolone à raison de 1 g/j (en 3 heures) durant 3 à 5 jours. Elles permettent de réduire la durée et l'intensité des symptômes. Néanmoins, ce traitement n'apporte aucune amélioration à moyen et long termes, et ne permet pas de prévenir la réapparition d'une poussée (*Pérennes et al. 2008*).

Selon les recommandations de la conférence de consensus, la plupart des neurologues traitent les poussées de sclérose en plaques par méthylprednisolone en perfusions à la dose de 500 mg à 1 g/j, pendant trois à cinq jours. Il a en effet été montré que ce protocole thérapeutique permettait d'accélérer la récupération des symptômes. Le recours à un relais par voie orale n'est pas systématique, car son intérêt reste débattu. En effet, la prednisone par voie orale à dose usuelle n'a aucune efficacité sur la récupération des poussées. Tandis que la corticothérapie per os au long cours n'est pas recommandée en raison des nombreux effets indésirables des corticoïdes (ostéoporose, amyotrophie, prise de poids due à une rétention hydro-sodée, bouffées de chaleur, insomnie, modification de l'humeur, excitation, gastralgies, , hyperglycémie, hypertension artérielle transitoire...) (*Brochet 200, Pérennes et al. 2008*).

Les perfusions de méthylprednisolone à la dose de 1 g sont souvent administrées en milieu hospitalier, mais leur utilisation à domicile a été mise en place dans certaines régions, dans le cadre des réseaux de soins dédiés à la prise en charge des malades atteints de sclérose en plaques (*Brochet 2001*).

1.2 Par échanges plasmatiques

Le traitement par échanges plasmatiques (plasmaphérèse) est utilisé en cas d'échec de la corticothérapie ou de persistance de séquelles après la poussée. Cela consiste à remplacer une quantité importante de plasma par de l'albumine à 4 %, produit de substitution, grâce à un séparateur de cellules et un double abord veineux mise en place sur le patient. Les échanges plasmatiques durent environ trois heures, et sont réalisés habituellement tous les deux jours jusqu'à cinq ou six échanges. Ils sont généralement bien tolérés, la principale difficulté est la nécessité d'un abord veineux de bonne qualité (*Brochet 2001, Brochet 2014*).

2. De fond

Avant 1993, on ne disposait pour la SEP d'aucun traitement modifiant la maladie. Mais durant cette année-là, un grand essai clinique mené en Amérique du nord a prouvé que le traitement par interféron bêta réduisait le nombre de poussées d'environ 30 %.

Le traitement de fond vise à ralentir l'évolution de la maladie. Il est représenté deux principaux mécanismes d'action : l'immunomodulation et l'immunosuppression.

2.1 Les traitements immunomodulateurs

De loin les plus utilisés, ils agissent sur certains systèmes immunologiques notamment les cytokines. Il s'agit de l'**interféron bêta** (IFN bêta) et de l'**acétate de glatiramère**. Toutefois ces médicaments n'ont prouvé leur efficacité que dans les cas de SEP-RR. Pendant la phase rémittente, ces traitement réduisent la fréquence des poussées d'environ 30 % ainsi que le risque de progression du handicap neurologique et diminuent de 50 à 70 % l'évolution des lésions observés à l'IRM (*Gout et al. 2010, Lévy-Chavagnat 2011*). Seul l'IFN bêta a prouvé son efficacité dans le ralentissement de la progression du handicap (*HAS Avonex 2010, Lebrun 2012*).

L'IFN bêta et l'acétate de glatiramère sont des traitements de fond utilisés en première intention après un premier épisode démyélinisant et dans la SEP-RR. Etant donné que l'acétate de glatiramère n'a pas montré d'efficacité dans la progression du handicap, il est principalement utilisé en cas d'intolérance aux IFN. Dans la SEP-SP avec poussées, seuls les

IFN sont indiqués. En ce qui concerne la SEP-PP aucun des deux n'a d'autorisation de mise sur le marché (AMM) (*HAS Avonex 2010, HAS Copaxone 2011*).

Les INF-bêta et l'acétate de glatiramère atténuent l'activation des LT, inhibent la production de cytokines Th1 pro-inflammatoires, activent la sécrétion de cytokines Th2 anti-inflammatoires et inhibent le passage de lymphocytes auto-réactifs du sang vers le SNC en modulant la perméabilité de la BHE. Cependant, ces deux traitements se différencient par leur mode d'action. L'IFN-bêta se lie à des récepteurs présents à la surface des lymphocytes et des macrophages alors que l'acétate de glatiramère induirait par sa conformation proche de la MBP une tolérance immunitaire (*Papeix et al. 2010*).

2.1.1 Les Interférons-bêta

L'IFN bêta naturel est une cytokine produite par les fibroblastes et les macrophages. C'est une glycoprotéine composée de 166 acides aminés, de forme hélicoïdale, maintenue par des ponts disulfure intracaténaux entre des résidus cystéine. Cette structure est indispensable à leur activité. Les techniques de recombinaison génétique ont permis d'obtenir deux types d'IFN bêta recombinants :

- IFN bêta-1a (**Avonex**® 1997, **Rebif**® 1998)
- IFN bêta-1b (**Betaferon** ® 1995, **Extavia** ® 2008)

La principale différence entre l'IFN bêta-1a et 1b se trouve dans leur structure. En effet, l'IFN bêta-1a est glycosylé comme la protéine humaine car elle est produite à partir de cellules de mammifères (CHO : cellules ovariennes de hamster) ; tandis que l'IFN bêta-1b est produit à partir de cellules de bactéries (*E.coli*) et n'est donc pas glycosylé et il contient un acide aminé de moins (*Arnaud. 2002, Papeix et al. 2010*) (Tableau 3). Malgré ces différences, leur activité biologique et leurs effets cliniques sont proches.

Mécanisme d'action

Les IFN bêta-1a et 1b ont le même mécanisme d'action. Le rôle exact des IFN bêta dans la SEP n'est pas encore totalement élucidé mais on sait que leur liaison aux récepteurs spécifiques entraînerait plusieurs effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs :

- modulation de la différenciation Th1/Th2 vers la voie Th2 anti-inflammatoire : inhibition de la production de cytokines TH1 pro-inflammatoires, et stimulation de la sécrétion de cytokines Th2 anti-inflammatoires
- diminution du passage des lymphocytes auto-réactifs à travers la BHE
- stimulation des cellules T suppressives
- inhibition de la production d'IFN γ et de la synthèse de TNF α
- inhibition de l'expression du CMH II induite par l'IFN γ diminuant ainsi l'activation des LT
- diminution de la synthèse des métalloprotéinases
- augmentation de l'effet cytopathique des lymphocytes NK. (*CNHIM 1999, Vermersch et al. 2002, Gout et al. 2010*).

Indications et prescription

Bétaféron® a été le premier médicament à avoir l'AMM en 1995 pour le traitement de la SEP-RR, puis en 1999 il a obtenu une extension d'AMM dans les formes secondairement progressives.

SEP-RR : Les quatre IFN bêta sont indiqués dans le traitement des patients atteints de SEP-RR présentant au moins deux poussées au cours des deux dernières années

SCI : Bétaféron®, Extavia® et Avonex® sont également indiqués dans le traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticoïdes et si ces patients sont considérés à risque de développer une SEP.

SEP-SP : Seuls le Bétaféron ® et l'Extavia® (IFN bêta-1b) sont indiqués chez les patients atteints de SEP-SP évoluant par poussées.

Ce sont des médicaments d'exception. Leur prescription initiale et leur renouvellement doivent se faire uniquement par les neurologues sur une ordonnance spécifique à quatre volets bleus. Ils nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement (*HAS Avonex 2010, HAS Rebif 2012, HAS Betaferon 2014, HAS Extavia 2014*).

Posologies et modes d'administration

	<i>Betaferon®</i>, <i>Extavia®</i>	<i>Avonex®</i>	<i>Rebif®</i>
	<i>Interféron bêta-1b</i>	<i>Interféron bêta-1a</i>	<i>Interféron bêta-1a</i>
Présentation	IFN bêta non glycosylé (substitution d'une sérine par une cystéine)	IFN bêta naturel	IFN bêta naturel
Voie	Sous-cutanée	Intramusculaire	Sous-cutanée
Dosage	250 µg soit 8 MUI	30 µg soit 6MUI	22 et 44µg soit 6 et 12 MUI
Demi-vie	5h	10h	10h
Posologie	1 jour sur deux	1 fois/semaine	3 fois/semaine

Tableau 6. Description des quatre interférons bêta disponibles pour le traitement de la SEP (*Papeix et al. 2010*) (MUI=millions d'unité internationales)

Une instauration progressive du traitement est en général recommandée, notamment en vue d'améliorer la tolérance au traitement. (*cf. RCP*)

Effets indésirables

Les effets indésirables sont en général modérés, se manifestant principalement par une réaction au site d'injection (rougeur, gonflement, changement de coloration de la peau,

douleur) et par un syndrome pseudo-grippal (frissons, courbatures, fièvre, céphalées, myalgies, malaises) au début du traitement, qui peut être prévenu par la prise d'un antipyrétique type paracétamol. Les autres effets secondaires sont plus graves mais plus rares (troubles de l'humeur à type de dépression, neutropénies et thrombopénies, hypertension artérielle, troubles hépatiques (augmentation des transaminases), troubles thyroïdiens, pneumopathies interstitielles, micro-angiopathie thrombotique et syndrome néphrotique). Il est ainsi nécessaire de surveiller l'hémogramme, la tension artérielle et le taux des transaminases afin de prévenir la survenue de ces effets secondaires.

L'administration d'interférons a été associée à une diminution de l'activité des enzymes hépatiques dépendant du cytochrome P450 chez l'homme et chez l'animal. Il convient d'être prudent en cas d'administration simultanée avec des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite comme les anti-épileptiques et les anticoagulants (*Gout et al. 2010, MSIF 2011, RCP Betaferon*).

Contre-indications

- Grossesse
- Allaitement
- Insuffisance hépatique
- Antécédents dépressifs graves ou dépression en cours d'évolution
- Epilepsie non stabilisée par un traitement
- Hypersensibilité à l'interféron β naturel ou recombinant, à l'albumine humaine, ou à l'un des excipients (*RCP Betaferon*)

Synthèse des études publiées avec les IFN bêta dans les formes rémittentes de SEP

Trois études de phase III réalisées en double aveugle contre placebo ont conclu à l'efficacité des IFN bêta dans la SEP-RR (*The IFN beta Multiple Sclerosis Study Group 1993, Jacobs et al. 1996, PRISMS 1998*). Les résultats montrent une diminution d'environ 30% du taux de poussées ainsi qu'une diminution moindre du risque de progression du handicap (EDSS). Les IFN bêta diminuent également le nombre de nouvelles lésions actives. Les principaux résultats de ces trois études sont résumés dans le Tableau 7.

	Betaferon®	Avonex ®	Rebif ®
Année de l'étude	1993	1996	1998
Dose/Voie d'administration	8 MUI/ SC	30 µg/ IM	22 et 44 µg/ SC
Nombre de patients	372	301	560
Durée de l'étude	2 ans	2 ans	2 Ans
EDSS à l'inclusion	0-5.5	1-3.5	0-5
Critère principal	Taux annuel de poussées	EDSS	Taux annuel de poussées
Fréquence d'injection	1 jour sur deux	1 fois/semaine	3 fois/ semaine
Poussées*	-31%	-32%	-33% et -37%
EDSS #	10%	15%	13% et 14%

Tableau 7. Résumé des résultats des études de phase III des trois interférons bêta versus placebo (D'après Vermersch et al. 2002)

**réduction du taux de poussées par rapport au groupe placebo*

#différence de taux de progression du handicap entre le groupe IFN beta et le groupe placebo mesuré par le score EDSS.

On ne peut pas comparer les trois études entre elles, car les critères d'inclusion, les voies d'administration et les objectifs primaires n'étaient pas les mêmes.

L'étude EVIDENCE comparant Avonex® (30µg en 1 injection IM / semaine) et Rebif® (3 injections 44µg SC / semaine) et l'étude INCOMIN comparant Betaferon® et Avonex® n'ont pas permis d'affirmer qu'un IFN bêta était supérieur à un autre mais ont apporté quelques arguments en faveur d'un effet-dose notamment quant au délai de survenue de la poussée suivante et sur les données d'IRM. Un effet-seuil d'efficacité pourrait ainsi exister, à partir duquel une augmentation des doses ou de la fréquence d'administration ne seraient plus utiles (Vermersch et al. 2002, Bensa et al. 2010). Le choix de l'un ou l'autre IFN se fait donc en fonction de la voie d'administration (SC ou IM), de la fréquence d'administration (1jour/2, 1fois/semaine ou 3fois/semaine) et sur la possibilité d'utiliser un stylo-injecteur.

Les Anticorps neutralisant l'interféron bêta (NAB pour Neutralizing AntiBodies) :

Comme toutes les protéines utilisées en thérapeutique, les IFN bêta peuvent induire la formation d'anticorps neutralisant chez certains patients, pouvant ainsi diminuer voire annuler totalement l'efficacité du traitement. Les IFN ont des degrés immunogénicité différents, Betaferon® étant le plus immunogène et Avonex® le moins immunogène car étant glycosylé sa structure est identique à celle de l'IFN bêta naturel. Les NABs apparaissent généralement entre 6 à 18 mois après la première injection d'IFN. Un dosage est effectué un an après le début du traitement, s'il est positif (titre >100) un contrôle est fait trois mois après. Si le contrôle est également positif, le traitement par IFN devra être interrompu (*Lebrun 2012, Edan et al.*).

Conclusion

L'efficacité des IFN bêta ne peut plus être remise en cause mais de nombreuses questions persistent quant à leur effet sur le long terme et à leur impact précis sur l'évolution du handicap (*Vermersch et al. 2002*).

Conseils du Pharmacien

-Conservation du médicament : Il est utile de rappeler tout d'abord au patient quelques précautions concernant la conservation de ces médicaments. En effet, les interférons étant des protéines, il est important de ne pas secouer énergiquement la solution (risque de cassures de la molécule) et de la conserver au réfrigérateur pour les IFB bêta-1a (Avonex Pen® et Rebif®). Il peut, par ailleurs, être utile de rassurer le patient sur le fait que celle-ci peut rester stable à température ambiante pendant un délai qui diffère d'un IFN à l'autre, ce qui facilite son utilisation, notamment en cas de déplacements. Ces délais sont détaillés dans le tableau 11 de la dernière partie de ce manuscrit « *XIII. Prise en charge multidisciplinaire : rôle du pharmacien* »

- Injection du produit : avant toute injection, il est nécessaire de s'assurer que la solution n'a pas changé de couleur, qu'il n'y a ni trouble important (une légère opalescence est normale) ni particules en suspension. Les techniques d'injection sont détaillées sur les notices et peuvent être reprises avec le patient qui doit réaliser son injection de manière stérile (désinfecter la

peau avant l'injection). Après celle-ci, les aiguilles doivent être collectées dans des containers prévus à cet effet (collecteurs d'aiguilles DASRI). Le patient peut se plaindre de douleurs au moment ou après l'injection. L'injection à température ambiante étant moins douloureuse que réfrigérée, il faut donc penser à sortir le médicament du réfrigérateur à l'avance. Les réactions au site d'injection peuvent également être réduites par l'utilisation d'un stylo-injecteur (Avonex pen®, Rebismart®, Betaject lite® ou Betaject Comfort®). Enfin, il est impératif de changer de site d'injection à chaque administration pour éviter les réactions au site d'injection.

- *Risque de survenue de syndrome pseudo grippal et dépressif* : La prise de paracétamol (1 g), associée à une hydratation suffisante, est recommandée en prévention du syndrome pseudo-grippal. Un autre effet indésirable notable des IFN étant le syndrome dépressif, il faut en informer le patient et son entourage afin qu'ils puissent en repérer les signes et consulter un médecin si besoin.

2.1.2 L'Acétate de glatiramère (Copaxone®)

L'acétate de glatiramère (Copaxone®, autrefois connu comme copolymère-1) est l'acétate d'une association de polypeptides de synthèse composée de quatre acides aminés (L-alanine, acide L-glutamique, L-lysine, L-tyrosine) (*Hautecoeur 2001*).

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'acétate de glatiramère n'est à ce jour pas encore complètement élucidé. L'acétate de glatiramère a une grande affinité de liaison envers les molécules du CMH de classe II sur la surface des CPA. Les essais in vitro ont permis de constater que l'affinité de l'acétate de glatiramère est suffisante pour déplacer compétitivement la MBP, la MOG et le PLP du CMH de classe II (*Bensa et al. 2010, Lalive et al. 2011, TEVA 2011*). Il se fixerait sur les antigènes d'histocompatibilité exprimés par les CPA dans le compartiment périphérique et favoriserait ainsi la différenciation de LT selon la voie Th2 anti-inflammatoires au détriment de la voie Th1 pro-inflammatoire (*Gout et al. 2010*) (Figure 30).

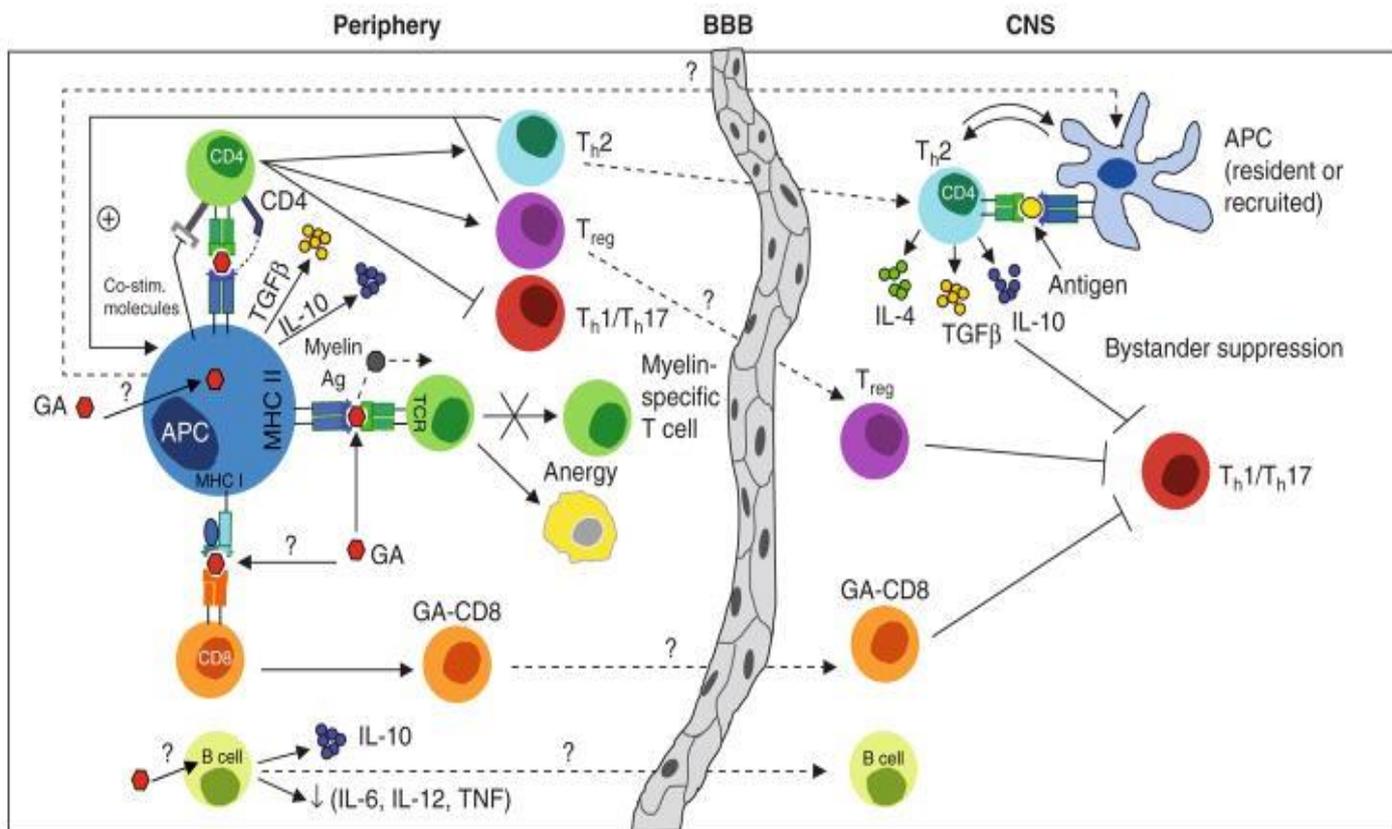


Figure 30. Schéma des différents modes d'action possibles de l'acétate de glatiramère (D'après Lalive et al. 2011)

L'acétate de glatiramère agit en périphérie en déplaçant compétitivement l'antigène myélinique du CMH II de la CPA. Il favorise également la voie anti-inflammatoire en orientant la différenciation des LT en LTh2 et LTreg. Les LTh2 migrent ensuite dans le SNC où ils sont réactivés par les CPA résidentes (cellules microgliales, macrophages) pour sécréter les cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10, TGF-β) permettant de bloquer l'activité pro-inflammatoire des LTh1 et LTh17. Il se pourrait également que l'acétate de glatiramère exerce une action sur les LB favorisant la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires.

L'acétate de glatiramère stimule l'activité des CPA exprimant le CMH II, qui produisent principalement les cytokines anti-inflammatoires IL-10 et TGF β. Les CPA via les molécules de co-stimulation dévient alors la différenciation des LT CD4+ naïfs en LTh2 et LTreg. Parallèlement, ces LTh2 exercent un rétrocontrôle positif sur les CPA qui vont augmenter leur production de cytokines anti-inflammatoires. Les LTh2 activés traversent alors la BHE, et sont réactivés localement par l'antigène de la myéline. Les LTh2 libèrent par conséquent des cytokines anti-inflammatoires dans le SNC (IL-4, IL-10, TGF β), réprimant ainsi les cellules Th1 et Th17. De plus, l'acétate de glatiramère entre en compétition en périphérie avec l'antigène de myéline pour se lier aux molécules du CMH des CPA. Une fois la liaison effectuée, il est reconnu par le TCR des LT. De récentes études ont montré que l'acétate de

glatiramère pouvait également exercer un effet immunomodulateur sur les LB favorisant la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires et inhibant la sécrétion de cytokine pro-inflammatoires (IL-6, IL-12, TNF). La fonction in vivo des LB et LT CD8, modifiée par l'acétate de glatiramère, ainsi que leur passage dans le SNC, reste encore à déterminer (*Lalive et al. 2011*) (Figure 27).

Indications et prescription

L'acétate de glatiramère est indiqué :

- pour réduire la fréquence des poussées chez les patients ambulatoires (c'est-à-dire qui peuvent marcher seuls) atteints de SEP-RR caractérisée par au moins deux poussées récurrentes au cours des deux années précédentes. Il n'a pas été démontré d'effet bénéfique de l'acétate de glatiramère sur la progression du handicap.
- chez les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant (SCI) et qui sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.

Copaxone® est un médicament d'exception, il ne peut être prescrit et renouvelé que par un neurologue sur une ordonnance spécifique (4 volets bleus) (*HAS Copaxone 2011*).

Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée chez l'adulte est de 20 mg d'acétate de glatiramère (une seringue préremplie de 1 ml) administrés par voie sous-cutanée une fois par jour. Le produit peut être injecté dans différentes régions du corps (bras, cuisse, ventre) (Figure 28).

Effets indésirables

Les réactions au site d'injection (rougeurs, prurit, induration, ecchymoses, douleurs et parfois nécrose) sont également fréquentes sous Copaxone®. Après administration, des réactions transitoires à type de douleur thoracique, dyspnée, palpitations et/ou anxiété peuvent survenir mais ne contre-indiquent pas le traitement. Ainsi le traitement par Copaxone® est très bien

toléré et contrairement aux IFN, il ne nécessite pas de surveillance biologique particulière (Magy 2009, Papeix et al. 2010).

Comparaison de l'efficacité de l'interféron bêta et l'acétate de glatiramère

Les études prospectives REGARD (IFN bêta-1a 44 µg SC x 3/semaine versus acétate de glatiramère 20 mg SC/j) et BEYOND (IFN bêta simple dose et double dose versus acétate de glatiramère) comparant l'acétate de glatiramère à un interféron bêta ont montré que l'acétate de glatiramère a une activité thérapeutique analogue à celle de l'IFN sur le risque et le délai de survenue d'une nouvelle poussée (fréquence des poussées) (Bensa et al. 2010, HAS IFNβ 2010).

Conseils du Pharmacien

- *Modalités de conservation* : rappeler au patient que le médicament doit être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) et que si besoin, il pourra le conserver à température ambiante pendant un mois maximum.
- *Recommandations avant l'injection* : se laver les mains et désinfecter la peau, vérifier la profondeur d'injection (palper rouler). Noter dans un agenda les rythmes d'injection. Eviter les sites d'injection à risques (taches de naissances, cicatrices, nodosités) et ne pas injecter le produit à l'intérieur de la cuisse.
- *Techniques d'injection* : rappeler au patient les zones d'injection (bras, cuisses, hanches et ventre) et lui expliquer la technique d'injection perpendiculaire à la peau. Afin de réduire le risque de réaction au site d'injection (irritation, douleur, lipodystrophie irréversible ou nécrose), le patient doit changer de site d'injection chaque jour (bras, abdomen, hanches, cuisses) (Figure 31).

-



Figure 31. Les différentes zones d'injection possibles (SEP-info)

2.2 Les traitements immunosuppresseurs

Chez les patients atteints de SEP, il est clair qu'un processus inflammatoire se développe au niveau du SNC où sont présents tous les acteurs du système immunitaire : lymphocyte B, lymphocyte T, macrophage, anticorps, complément, cytokines... L'EAE a permis d'apporter des arguments solides en faveur d'un dysfonctionnement immunitaire dirigé contre la myéline. Par conséquent, traiter cette maladie par des immunosuppresseurs fut logiquement proposer (*Edan 2001*).

Les immunosuppresseurs interfèrent avec le cycle cellulaire des cellules immunocompétentes. La **Mitoxantrone (Elsep®)** est une anthracycline utilisée dans les formes sévères échappant aux traitements immunomodulateurs. La toxicité cardiaque et la survenue de rares cas de leucémie provoqués par ce médicament cytotoxique imposent une utilisation limitée dans le temps et une surveillance étroite. En cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité des traitements usuels, d'autres immunosuppresseurs qui n'ont pas encore d'AMM dans cette indication, sont parfois utilisés sans certitude d'efficacité :

aziathropine (Imurel®), méthotrexate, cyclophosphamide (Endoxan®) et le mycophénolate mofétil (Cellcept®)

Aucun traitement à ce jour n'a cependant démontré son efficacité sur les SEP-PP.

2.2.1 Mitoxantrone (Elsep®)

La mitoxantrone est une anthracycline, initialement prescrite en cancérologie pour ses propriétés cytotoxiques (cancers du sein, leucémies). Elle a ainsi été étudiée dans la SEP pour ses propriétés cytotoxiques ciblant les cellules immunitaires (*Papeix et al. 2010, Brochet et al. 2012*). Cet agent intercalant de l'ADN inhibe la synthèse d'ARN et d'ADN en inhibant la topo- isomérase de type II. La mitoxantrone a également une action immunomodulatrice: elle inhibe la sécrétion de cytokines inflammatoires telles que l'IFN γ , le TNF et l'IL-2 (*Gout et al. 2010*).

Il semblerait qu'elle exerce son action sur l'immunité humorale (en réduisant le nombre et la prolifération des LB) et sur l'immunité cellulaire (en augmentant la fonction T suppressive). Dans les modèles expérimentaux, il a été montré que la mitoxantrone empêchait l'induction d'une EAE (*Edan 2001*).

Indications et Prescription

À la charnière des formes rémittentes et des formes secondaires progressives de SEP, se situe un groupe de patients caractérisés par une maladie très active et très inflammatoire, la SEP de forme agressive. En France l'Agence nationale de la sécurité des médicaments(ANSM) a approuvé l'utilisation de la mitoxantrone en octobre 2003 dans les formes agressives de SEP de type RR ou SP définies par au moins deux poussées avec séquelles ou une aggravation de deux points d'EDSS au cours des douze derniers mois associé à une nouvelle lésion IRM prenant le gadolinium datée de moins de trois mois (*Brochet. 2006, Papeix et al. 2010, Papeix et al. AAIHP*). La mitoxantrone n'est pas indiquée dans les formes progressives primaires et ne doit pas être utilisée en première intention (*HAS Elsep 2004*).

L'Elsep® est en réserve hospitalière, sa prescription, sa délivrance et son administration doivent se faire uniquement à l'hôpital par des neurologues des services spécialisés en neurologie, avec une hospitalisation de jour tous les mois pendant six mois. Une surveillance particulière est nécessaire pendant le traitement et cinq ans après l'arrêt du traitement. Un formulaire d'accords de soins, exposant notamment les risques hématologiques et cardiaques, doit être préalablement rempli et signé par le patient (*HAS Elsep 2004, Edan 2004*).

Posologie et mode d'administration

La dose recommandée d'ELSEP est de 12 mg/m² en cure mensuelle sans dépasser 20 mg par perfusion intraveineuse, sur une période de 6 mois (soit au maximum 6 perfusions au total) avec une dose maximale cumulée limitée à 72 mg/m² et à une dose totale cumulée de 120 mg. En raison de sa cardiotoxicité dose-dépendante, le traitement par mitoxantrone doit être impérativement limité au maximum à six perfusions par patient; il ne devra en aucun cas être ré-administré plus tard chez un même patient (VIDAL).

Efficacité

Trois études randomisées contrôlées dont la plus récente publiée en 2006, ont montré l'impact clinique de ce traitement sur la fréquence des poussées, la progression du handicap ainsi que son impact sur l'accumulation de lésions actives en IRM (*HAS Elsep 2004, Papeix et al. 2010*).

	Etude française	Etude italienne	Etude MIMS
Forme clinique	RR ou SP très active	RR	RP ou SP
Schéma thérapeutique	20mg/mois pendant 6mois	8 mg/m ² /mois pendant 1 an	12 mg/m ² /3mois Pendant 2 ans
Réduction des poussées	-77%	-60%	-60%
Réduction > 1 pt de la progression à l'EDSS	-84%	-79%	-64%
Réduction du nombre de lésions à l'IRM	-84%	-52%	-88%

Tableau 8. Mitoxantrone : résultats des trois études contrôlées (D'après Edan. 2004)

RR : récurrente rémittente, SP : secondairement progressive, RP : rémittentes progressive (= SP avec poussées surajoutées). Etude française (Edan et al. 1997), Etude italienne (Millefiorini et al. 1997), Etude MIMS (Hartung et al. 2002).

Effets indésirables

La mitoxantrone peut entraîner deux effets indésirables graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient :

- Cardiotoxicité dose-dépendante et cumulative (diminution de la fraction d'éjection ventriculaire)
- Toxicité hématologique tardive (Leucémie Aigüe Myéloïde) pouvant se développer jusqu'à quinze ans après l'exposition au produit

Ces effets indésirables sont les deux grands freins à une utilisation prolongée et plus large de la mitoxantrone (*HAS Elsep 2004, Papeix et al. 2010*).

Les effets indésirables à court terme sont une toxicité hématologique aigue (leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie) survenant deux semaines après l'injection, des nausées et vomissements et une alopecie. La survenue d'aménorrhée (parfois définitive) peut également être observée (*HAS Elsep 2004, Gout et al. 2010*).

Surveillance du traitement

En raison de ses toxicités cardiaques et hématologiques, et du risque de stérilité chez la femme, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) recommande aux professionnels de santé d'effectuer une surveillance particulière pendant et après le traitement :

- Numération de formule sanguine (NFS) et taux de plaquettes avant l'instauration du traitement et au cours du traitement. En cas de neutropénie ou de thrombocytopénie, le traitement sera différé jusqu'au retour aux valeurs antérieures.
- Hémogramme trimestriel pendant au moins 5 ans après l'arrêt du traitement (risque de Leucémie Aigüe Myéloïde).
- mesure de la fraction d'éjection ventriculaire par échographie cardiaque avant le début du traitement, à la fin du traitement puis tous les ans pendant 5 ans.
- contraception efficace chez la femme et chez l'homme (jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement).

- tests de grossesse plasmatiques chez les femmes en âge de procréer avant la mise en place du traitement, pendant la durée du traitement et trois mois après l'arrêt (*ANSM mitoxantrone 2003*).

Pour conclure, la mitoxantrone constitue aujourd'hui une option thérapeutique précieuse pour les patients ayant une SEP très inflammatoire échappant aux traitements immunomodulateurs classiques (IFN bêta et acétate de glatiramère), permettant dans bien des cas d'obtenir une rémission spectaculaire. Son risque d'effets secondaires graves doit cependant rendre prudent et réserver son indication aux critères retenus dans l'AMM, après une information claire et complète du patient, et en proposant le suivi clinique, biologique et échocardiographique recommandé par l'ANSM. Ce profil de tolérance doit également amener à rechercher des solutions alternatives, comme le cyclophosphamide ou le natalizumab (*Brochet. 2006*).

2.2.2 Cyclophosphamide (Endoxan®)

Le cyclophosphamide est un agent alkylant appartenant aux moutardes azotés, utilisé généralement en cancérologie pour ses capacités antimitotiques et dans le traitement des maladies auto-immunes en tant qu'immunosuppresseur. Il agit sur les fonctions des LB et LT., il permet une diminution de la réponse Th1 pro-inflammatoire au profit d'une réponse Th2 anti-inflammatoire (augmentation de la synthèse de l'IL-10 et IL-4) (*Zéphir et al. 2002, Gout et al. 2010*).

Indications et posologies

Le cyclophosphamide est utilisé hors AMM dans les formes progressives de la SEP (secondairement progressives et progressives primaires) (*Lévy-Chavagnat 2011*). Il n'existe pas de réel consensus actuellement concernant la dose et la fréquence d'administration. Mais en pratique courante, la posologie la plus souvent utilisée est comprise entre 500 et 750 mg/m², associé ou non à de la méthylprednisolone, à la fréquence d'une perfusion mensuelle la première année puis bimestrielle la seconde année, voire trimestrielle la troisième année (*Pittion-Vouyovitch 2012*).

Cette molécule représente une alternative au traitement par la mitoxantrone.

Efficacité et tolérance

Le cyclophosphamide est utilisé depuis de nombreuses années dans les formes progressives de la maladie, mais son efficacité n'est pas clairement démontrée et les indications exactes restent imprécises.

- L'étude PROMESS, randomisée en double-aveugle, est un protocole thérapeutique multicentrique national coordonné par Bordeaux, évaluant l'efficacité du cyclophosphamide (700 mg/m²) versus méthylprednisolone (1 g en IV) chez des patients présentant une SEP-SP récente. Le critère de jugement principal était la progression du handicap mesurée par l'EDSS. Les résultats de cette étude ont montré que le risque d'aggravation du handicap sous cyclophosphamide était 2.4 fois moins élevé que sous méthylprednisolone (*Pittion-Vouyovitch 2012*).

Concernant la tolérance du cyclophosphamide, il peut entraîner comme tous les cytotoxiques des nausées, vomissements, une alopecie modérée et réversible. Plus spécifiquement, le cyclophosphamide peut induire une toxicité vésicale entraînant des effets indésirables graves (cystites hémorragiques, néoplasie vésicale notamment chez les personnes sondées). Comme tout immunosuppresseur, il existe un risque d'aménorrhée chez la femme en âge de procréer (*Pittion-Vouyovitch 2012*).

Bien qu'ayant un niveau de preuve d'efficacité moindre que la mitoxantrone, le cyclophosphamide reste une alternative moins toxique et mieux tolérée. L'impact négatif sur la fertilité doit être pris en compte, avec information des patients et proposition de mesure de conservation de gamètes (*Papeix et al. AAIHP*).

2.2.3 Azathioprine (Imurel®)

L'Azathioprine est un pro-médicament dont le métabolite actif est la 6-mercaptopurine. C'est un antimétabolite interférant avec la synthèse et le métabolisme des purines, il inhibe ainsi la prolifération des lymphocytes.

L'azathioprine est historiquement le premier traitement de fond à avoir été proposé dans la SEP à la dose de 2,5 mg/kg/j. Mais n'ayant aucun effet sur l'évolution du handicap, il fut progressivement remplacé par le mycophénolate mofétil (Cellcept®), immunosuppresseur plus récent et mieux toléré (*Magy 2009, Lévy-Chavagnat 2011*).

2.2.4 Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) est un antimétabolite. Il inhibe la *dihydrofolate réductase*, une enzyme capitale dans le métabolisme de l'acide folique. Le MTX inhibe ainsi la synthèse de l'ADN.

Le MTX n'a pas montré d'efficacité significative dans le traitement de la SEP-PP ou SP. Cependant, il peut exceptionnellement être utilisé par voie orale à une dose de 7.5mg par semaine, car une étude de 1995, randomisée en double aveugle, (*Goodkin et al. 1995*) évaluant l'efficacité de MTX à la posologie de 7.5mg/semaine vs placebo, a montré une discrète amélioration dans la progression du handicap des membres supérieurs des patients atteints de SEP progressives (*Lévy-Chavagnat 2011, Pittion-Vouyovitch 2012*).

Une autre étude effectuée en 2010 utilisant du MTX en intrathécal (*Sadiq et al. 2010*) a montré une stabilisation ou une amélioration des scores moyens d'EDSS chez des patients atteints de SEP-SP. Bien que la tolérance fût satisfaisante au cours de l'essai, il s'agit d'un traitement lourd non dénué de risque. En effet, le MTX intrathécal est toxique pour le SNC, il peut entraîner de graves complications (paraplégie, ataxie, convulsions, encéphalopathie), freinant ainsi la prescription de ce mode d'administration (*Pittion-Vouyovitch 2012*).

2.2.5 Le mycophénolate mofétil (Cellcept®)

Le mycophénolate mofétil (Cellcept®) est un immunosuppresseur sélectif de la famille des antimétabolites. Il inhibe l'enzyme responsable de la synthèse des nucléotides à base de guanine, l'inosine monophosphate déshydrogénase. Le Cellcept® a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules. Il est principalement indiqué pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique (*HAS Cellcept*). Il est prescrit hors AMM dans le traitement de la SEP en monothérapie ou à la suite d'un traitement par mitoxantrone (Elsep®) à la dose de 1 à 2g/jour per os. Il permettrait une diminution de la fréquence des poussées et une stabilisation du handicap. Concernant la tolérance, il peut entraîner des nausées, vomissements, troubles gastro-intestinaux ainsi qu'une augmentation du risque de survenue d'infections, de lymphomes ou de tumeurs cutanées malignes (*Lévy-Chavagnat 2011*).

Une contraception efficace est nécessaire avant le début du traitement, pendant le traitement ainsi qu'au cours des six semaines suivant son arrêt.

Conclusion des immunosuppresseurs

L'autorisation de la mitoxantrone pour le traitement des SEP progressives secondaires, des SEP récurrentes-rémittentes à progression rapide avec un fort taux de poussées, ou des cas de réponse insuffisante, prouvent le potentiel de ce groupe de médicaments. Toutefois, les immunosuppresseurs comportent toujours des inconvénients majeurs qui limitent leur utilisation clinique, tout particulièrement leur profil d'effets indésirables. Les risques de développer un cancer, notamment leucémies et lymphomes, ainsi que des infections potentiellement dangereuses ont été rapportés (*MSIF 2011*).

2.3 Les anticorps monoclonaux

2.3.1 Natalizumab (Tysabri®)

Le natalizumab (Tysabri®) est le premier anticorps monoclonal indiqué dans le traitement des formes rémittentes actives de la sclérose en plaques. Il est utilisé en France depuis mai 2007. Il s'agit d'un anticorps humanisé se fixant à la sous-unité $\alpha 4$ des intégrines, protéine transmembranaire fortement exprimée à la surface des lymphocytes (*Vermersch et al. 2007*).

Mécanisme d'action

Le natalizumab est un anticorps monoclonal anti- $\alpha 4$ intégrine humanisé. Il agit en se fixant à la sous-unité $\alpha 4$ des récepteurs de surface VLA-4 des LT. Cette fixation empêche ainsi la liaison entre VLA4 et son ligand VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) exprimé à la surface des cellules endothéliales. Le natalizumab inhibe ainsi la migration des LT via la BHE, du compartiment sanguin vers le SNC, diminuant ainsi l'inflammation du SNC et l'extension des lésions (*Pérennes et al. 2008, Tourbah 2008*) (Figure 32).

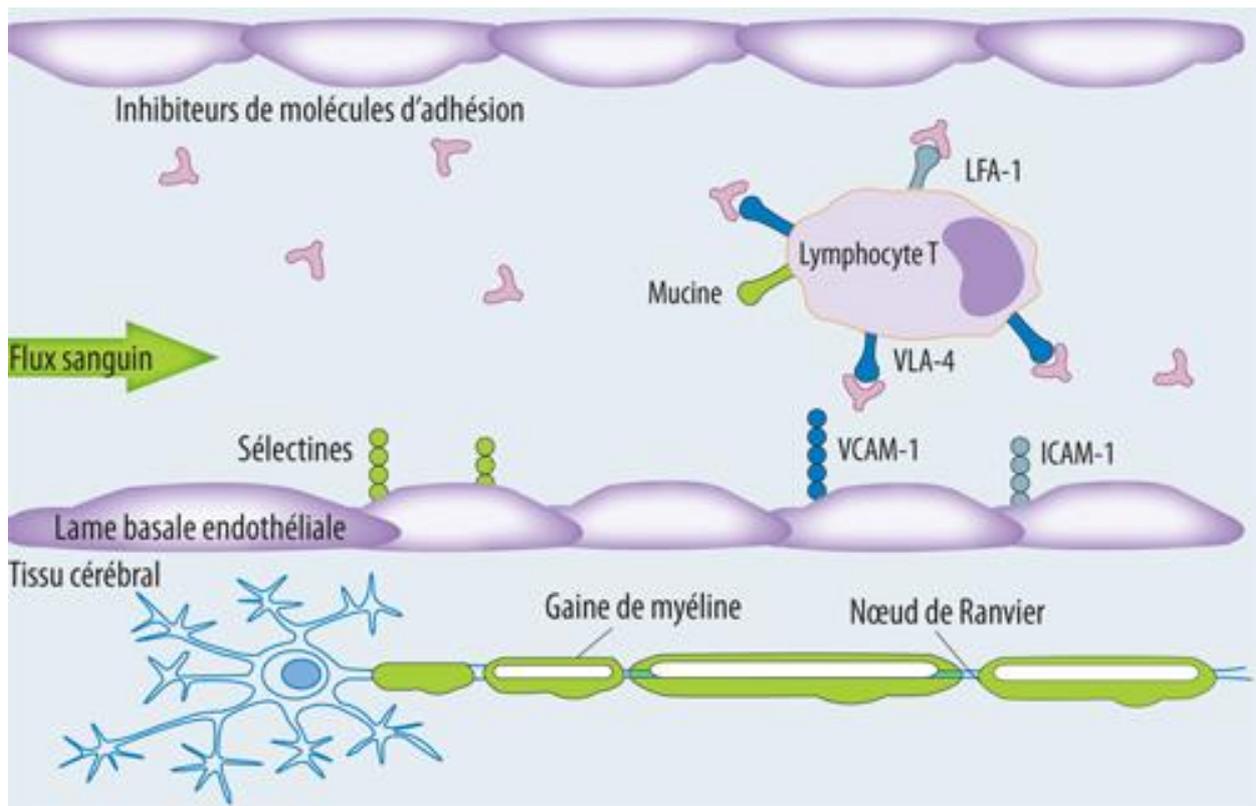


Figure 32. Mode d'action du natalizumab dans la SEP (D'après Vermersch et al. 2011)

La fixation du natalizumab à la sous unité $\alpha 4$ de la molécule VLA-4 empêche la fixation à son récepteur VCAM-1 présents sur les cellules endothéliales de la BHE. Ainsi le LT ne peut plus adhérer aux cellules endothéliales et pénétrer dans le SNC

Indications et prescription

Le natalizumab est le premier anticorps monoclonal indiqué dans le traitement des formes rémittentes actives de la SEP. Il a obtenu son AMM en juin 2006, pour une utilisation uniquement en monothérapie dans les **formes très actives de SEP-RR**, chez deux groupes de patients :

- en seconde intention, chez les patients n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par interféron bêta; c'est-à-dire les patients présentant une poussée au cours de l'année précédente, alors qu'ils étaient traités, et au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM avec au moins une lésion rehaussée après injection de gadolinium ;
- ou en première intention, chez les patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide définie par deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associées à une ou plusieurs lésions rehaussées après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une

augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente (*HAS Tysabri 2007, Pérennes et al. 2008, ANSM Tysabri 2011*).

Le natalizumab est placé sous le statut de réserve hospitalière. Il doit être prescrit par un neurologue hospitalier dans un établissement bénéficiant d'un accès rapide à l'IRM (*HAS Tysabri 2007*).

Posologie et mode d'administration

Le traitement par Tysabri® doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes en neurologie. Il doit être administré, en milieu hospitalier, par perfusion intraveineuse sur une heure, à la posologie de 300mg, toutes les quatre semaines. Les patients doivent rester en observation pendant toute la durée de la perfusion et pendant une heure après la fin de la perfusion, afin de surveiller l'apparition éventuelle de symptômes de réactions d'hypersensibilité (*HAS Tysabri 2007*).

Efficacité

Deux essais internationaux multicentriques de phase III, publiés en 2006 dans le New England Journal of Medicine, ont permis de démontrer l'efficacité du natalizumab dans la SEP-RR: l'étude Affirm (natalizumab versus placebo) et l'étude Sentinel (natalizumab + IFN bêta versus IFN bêta seuls).

- Dans l'étude Affirm, 627 patients traités par natalizumab étaient comparés à 315 patients prenant un placebo pour une durée de 2 ans. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du natalizumab en comparant, entre les deux groupes, le taux annualisé de poussée à un an et le taux de progression du handicap à deux ans (mesuré par l'EDSS). Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la charge lésionnelle (IRM séquences T2) et l'activité inflammatoire de la maladie en imagerie (nombre de lésions prenant le contraste après injection de gadolinium). Après un an d'étude, les résultats étaient très positifs pour le natalizumab. En effet, on a observé une réduction de 68% du taux annualisé de poussées chez les patients traités par natalizumab comparativement aux patients prenant le placebo. Après 2 ans de traitement, le risque de progression du handicap était significativement diminué, de 42 % chez les patients

traités par natalizumab comparativement au placebo. En plus de cette amélioration clinique, une réduction de 83 % du nombre de nouvelles lésions T2 en IRM fut observée chez les patients traités par natalizumab par rapport au groupe placebo.

- Dans la deuxième étude, Sentinel, 1171 patients ont été randomisés pour recevoir soit le traitement combiné natalizumab/ IFN β -1a (589 patients), soit l'association IFN β -1a /placebo (582 patients). Les patients inclus dans cette étude avaient été traités par un IFN depuis au moins un an et avaient eu au moins une poussée au cours de l'année précédant leur inclusion. Les résultats ont montré une réduction de 24% du risque relatif de progression du handicap et de 56% du taux annualisé de poussées, à 2 ans, chez le groupe IFN β -1a/natalizumab par rapport au groupe IFN β -1a/placebo. Le nombre de nouvelles lésions T2 ou de lésions prenant le contraste était diminué de 83% avec le traitement combiné (*Vermersch et al. 2007, Tourbah 2008*).

Ainsi, les résultats de ces deux études cliniques prouvent que le natalizumab est efficace cliniquement en diminuant le taux de poussées, et en réduisant le risque de progression du handicap et également en imagerie car il permet la diminution du nombre de nouvelles lésions à l'IRM chez les patients atteints de SEP-RR active.

Effets indésirables

La tolérance générale du Natalizumab est plutôt bonne. Toutefois, une complication grave peut survenir chez certains patients, la leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP).

Natalizumab et risque de LEMP

La LEMP est une maladie infectieuse grave touchant le SNC, démyélinisante, pouvant être fatale ou entraîner un handicap sévère. C'est une maladie infectieuse opportuniste, causée par la réactivation du polyomavirus JC (John Cunningham : nom du premier patient chez qui le virus a été isolé). Le virus JC est un polyomavirus présent sous forme latente chez la plupart des adultes sains et ne provoque une LEMP que chez les patients immunodéprimés, traités par des anticancéreux ou affectés par un cancer. La LEMP est principalement observée chez les personnes infectées par le VIH. Les premiers symptômes sont souvent des troubles visuels, moteurs et cognitifs (cécité, faiblesse musculaire, troubles du comportement). La maladie se manifeste également par des déficits sensoriels, des vertiges et des convulsions. Ces

symptômes ressemblent étroitement à ceux observés lors d'une poussée, il est donc nécessaire de réaliser une IRM et une réaction de polymérisation en chaîne (PCR) pour l'ADN du virus JC dans le LCR afin de confirmer ou d'écarter le diagnostic de LEMP (*Pérennes et al. 2008, ANSM Tysabri 2011, Brochet et al. 2012*).

Lors de l'étude Sentinel, deux patients ont été affectés par cette maladie, l'un est décédé rapidement, l'autre est sévèrement handicapé. Les deux ont reçu le traitement combiné natalizumab/ IFN b1a. Plus tard, un troisième cas de LEMP fut décrit chez un patient atteint de maladie de Crohn, autre indication du natalizumab. La découverte de ce risque potentiel a immédiatement entraîné un retrait de commercialisation de cette spécialité aux États-Unis en février 2005, soit quelques semaines seulement après son autorisation par la FDA. Mais puisque les cas de LEMP aux cours des études, ont toujours étaient observés chez des patients immunodéprimés déjà traités par immunomodulateurs, les autorités européennes ont finalement autorisé l'utilisation du Tysabri® qu'en monothérapie. Cependant, on n'exclut pas totalement la possibilité que le risque de LEMP puisse survenir avec le natalizumab seul (*Pérennes et al. 2008*).

En France, l'ANSM a mis en place un plan de gestion des risques. Cette pharmacovigilance renforcée comporte un suivi national de patients traités par natalizumab à partir des données des bases utilisant le logiciel EDMUS : TYSEDMUS. Les objectifs de cette étude sont d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi à moyen et long terme ainsi que les conditions d'utilisation du produit en situation réelle de prescription. À cette occasion, le médecin spécialiste doit informer son patient des bénéfices et risques encourus via une brochure spécifique « Information importante sur votre traitement ». Le patient doit conserver sur lui une carte spéciale remise par son médecin pendant toute la durée du traitement et jusqu'à six mois après son arrêt, qui contient des informations sur la sécurité d'emploi du médicament, le nom et les coordonnées du médecin à contacter en cas de besoin. Elle devra être montrée à tout professionnel de santé. Il est recommandé que sa famille et l'ensemble du personnel soignant concerné sachent détecter les signes évocateurs d'une complication iatrogène (signes neurologiques, fièvre, vertiges prolongés, raideur de la nuque...) afin de pouvoir mettre en œuvre les mesures correctives le plus rapidement possible (*Pérennes et al. 2008., Tourbah 2008, ANSM Lemp 2010, ANSM Tysabri 2011*).

Les facteurs de risque de survenue d'une LEMP chez les patients traités par natalizumab sont les suivants :

- Un traitement antérieur par immunosuppresseur
- La présence dans le sang d'anticorps anti-virus JC. Un test de détection de ces anticorps est mis à la disposition des neurologues depuis 2011
- La durée du traitement par Tysabri®, avec un risque majoré au-delà de deux ans de traitement (*ANSM Tysabri 2011*).

D'autres effets indésirables ont également été observés avec le natalizumab.

- des réactions d'hypersensibilité, observées le plus souvent lors de la deuxième perfusion, qui se manifestent par des éruptions cutanées, des démangeaisons associées à un angiooedème, des difficultés respiratoires, une hypotension, une douleur thoracique et plus rarement des chocs cardiovasculaires. Ces réactions d'hypersensibilité nécessitent le dosage des anticorps anti-natalizumab. Ces anticorps anti-natalizumab sont dits « persistants » lorsqu'ils sont détectés à deux reprises à au moins six semaines d'intervalle. Dans ce cas-là, le traitement doit être arrêté car cette présence d'anticorps anti-natalizumab est associée à une augmentation des réactions d'hypersensibilité et à une diminution de l'efficacité du natalizumab.
- d'autres infections opportunistes ont été rapportées au cours d'essais cliniques et depuis sa commercialisation: infections herpétiques dont des cas fatals d'encéphalite herpétique, toxoplasmose. On note aussi la possibilité d'une réactivation de tuberculose même si aucun lien n'a encore été établi entre le natalizumab et la survenue de tuberculose
- une atteinte hépatique avec augmentation des transaminases
- un risque de cancer (lymphome, mélanome) (*ANSM Tysabri 2011, Brochet et al. 2012*).

Contre-indications

Le natalizumab est contre-indiqué en association avec l'IFN bêta, l'acétate de glatiramère, un immunosuppresseur ou un anticancéreux. Par contre, lors des poussées, une corticothérapie de courte durée peut être administrée en association avec le natalizumab. Ce traitement est donc contre-indiqué chez les patients immunodéprimés (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs, par exemple mitoxantrone ou cyclophosphamide); chez les patients ayant un cancer en évolution à l'exception des cancers cutanés basocellulaires.

Il ne doit pas être administré chez les personnes de moins de 18 ans ainsi que chez la femme enceinte en raison du risque tératogène et allaitante (*ANSM Tysabri 2011*).

Conditions préalables à l'instauration du traitement par Tysabri®

- un bilan biologique : (NFS, taux de LT CD4 et CD8, LB, dosage pondéral des immunoglobulines, sérologie VIH), afin de vérifier l'absence d'immunodépression
- une IRM afin de pouvoir comparer les images en cas de suspicion de LEMP
- une sérologie anti-virus JC, il s'agit d'un test ELISA utilisé pour détecter les anticorps anti-JCV. Si le test est positif, cela ne constitue pas une contre-indication au traitement par Tysabri® mais doit être pris en compte dans l'évaluation du rapport bénéfice risque, avant initiation de Tysabri®, notamment si ce facteur de risque est associé à un traitement antérieur par immunosuppresseurs.
- une intra-dermo réaction (IDR) à la tuberculine et une radiographie du thorax pour détecter une éventuelle tuberculose latente ou en cours d'évolution (*ANSM Tysabri 2011*).

2.3.2 Alemtuzumab (Lemtrada®)

L'alemtuzumab (Lemtrada®) est le deuxième anticorps monoclonal ayant reçu une AMM dans le traitement de la SEP après le natalizumab (Tysabri®). L'AMM a été obtenue récemment, en septembre 2013 (*Lecrubier et al. 2013*). Cet anticorps monoclonal est par ailleurs déjà utilisé dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (*Magy 2009*).

Mécanisme d'action

Alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur CD52, exprimé à la surface des LB et LT et des monocytes, macrophages. Après sa liaison à la surface des LT et LB, l'alemtuzumab provoque la lyse des lymphocytes par l'intermédiaire d'une fixation du complément et une cytotoxicité à médiation cellulaire anticorps-dépendante entraînant ainsi une déplétion sévère et prolongée des LT et LB (*Vermersch et al. 2007, RCP Lemtrada*).

Indications et prescription

Lemtrada ® est indiqué dans le traitement des adultes atteints de SEP-RR active, selon des paramètres cliniques ou d'imagerie (patient non stabilisé par un traitement de fond). Lemtrada 12 mg est administré à une posologie et selon une fréquence entièrement nouvelles dans le cadre de deux cycles de traitement annuels.

Le traitement par LEMTRADA doit être instauré et surveillé par un neurologue expérimenté dans la prise en charge de patients atteints de SEP. Des équipements nécessaires au diagnostic et à la prise en charge rapides des effets indésirables les plus fréquents, notamment troubles auto-immuns et infections, doivent être disponibles (*RCP Lemtrada*).

Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée est de 12 mg/jour, administrée en perfusion intraveineuse de 4h, en deux cycles : le premier cycle est administré pendant cinq jours consécutifs et le second pendant trois jours consécutifs, 12 mois plus tard (*RCP Lemtrada, Coles 2013, Genzyme 2013*).

Efficacité

La demande d'AMM pour le Lemtrada® repose sur les résultats de deux essais de phase III présentés en 2012 ; CARE MS I chez des patients naïfs de traitement atteints de SEP-RR (Cohen *et al.* 2012) et CARE MS II chez les patients en échec thérapeutique (Coles *et al.* 2012). Les deux études ont comparé l'alemtuzumab à l'IFN bêta-1a (Rebif®) et les deux ont montré que les patients qui prenaient l'alemtuzumab avaient moins tendance à rechuter et que le traitement ralentissait la progression du handicap.

L'étude CARE-MS I, a montré une diminution de 55 % de la fréquence des poussées en faveur de l'alemtuzumab,; et dans l'étude CARE-MSII comparant l'effet de l'alemtuzumab chez des patients atteints de SEP-RR active malgré un traitement de fond de première ligne, le taux de rechute a été réduit de 49% et le handicap de 42% comparé à l'interféron, avec des résultats encourageants à l'imagerie.

Les principaux effets secondaires étaient représentés par des réactions post-injection (céphalées, rash, nausées et fièvre), des infections (respiratoires, urinaires, sinusites et infections à herpes virus), une thrombopénie (1 %) et une thyroïdite auto-immune (16 %) (Pelletier 2012).

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents de Lemtrada sont des réactions liées à l'injection, des infections (voies respiratoires supérieures et voies urinaires), des lymphopénies et des leucopénies. Des effets secondaires auto-immuns sévères survenant des mois voire des années après le traitement (principalement des thyroïdites auto-immunes et thrombopénies auto-immunes) ont aussi été observés et ont conduits à la mise en place d'un plan de gestion de risque permettant une détection précoce et une prise en charge de ces événements (Lecrubier *et al.* 2013, Coles 2013, Genzyme 2013).

A noter : aucun cas de LEMP n'a été rapporté avec l'alemtuzumab alors qu'avec le Tysabri®, les cas sont apparus très rapidement, dès la phase de développement (Lecrubier *et al.* 2013).

Les effets indésirables doivent être surveillés et des examens réguliers devront être réalisés pendant les quatre années suivant la dernière perfusion (Figure 33).

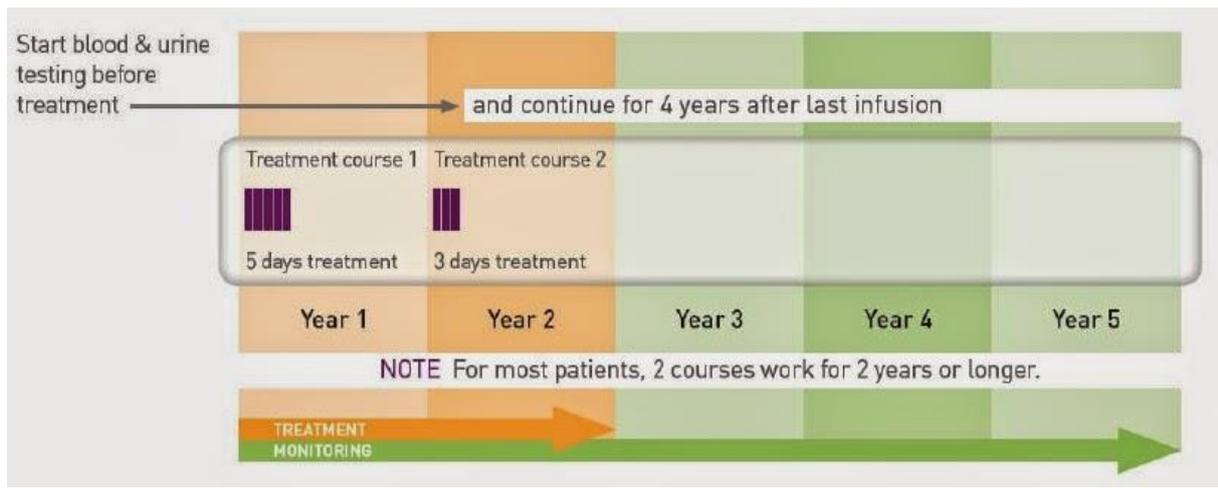


Figure 33. Représentation schématique des deux phases de traitement du Lemtrada® et de sa surveillance biologique (Lemtrada.co)

L'alemtuzumab est administré en perfusion IV en deux cycles sur deux ans : la première année il est administré pendant 5 jours consécutifs puis la deuxième année pendant 3 jours consécutifs. Des analyses sanguines et urinaires doivent être réalisées avant l'instauration du traitement, au cours du traitement ainsi que pendant les quatre années qui suivent la fin du traitement pour prévenir le risque d'effets secondaires auto-immuns (thrombopénie et thyroïdite auto-immune).

Surveillance biologique

Une surveillance biologique étroite doit être effectuée avant, pendant et après l'arrêt du traitement durant les deux années qui suivent le dernier cycle de traitement, afin de détecter les premiers signes de maladie auto-immune : NFS et taux de plaquettes, créatininémie, analyse microscopique des urines et bilan thyroïdien.

2.3.3 Rituximab (Rituxan®)

Le rituximab (Rituxan) est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain qui a pour cible le CD20, exprimé uniquement par les LB matures. Il est couramment utilisé dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens, leucémies lymphoïdes chroniques, polyarthrite rhumatoïde et lupus mais il est utilisé hors AMM dans la SEP.

Le mode d'action ne passe pas par la réduction des anticorps puisque le rituximab n'agit pas sur les plasmocytes. Plusieurs hypothèses sont avancées : déplétion des LB mémoire dans le sang périphérique, les organes lymphoïdes secondaires voire le SNC ; inhibition de la fonction de cellule présentatrice d'antigène des LB ; inhibition de l'activation des LT et des macrophages par les cytokines sécrétées par les LB.

Une études de phase II réalisée en double-aveugle contre placebo (HERMES), a permis de mettre en évidence une efficacité significative du rituximab sur l'activité inflammatoire évaluée par l'IRM (diminution des nouvelles lésions rehaussées après injection de gadolinium,)et à un degré moindre sur la fréquence des poussées. Ainsi cette étude a permis de prouver l'implication des LB dans la physiopathologie de la SEP (*Hauser et al. 2008*).

Le rituximab a une très bonne tolérance, les principaux effets indésirables sont des réactions générales post-injection (fatigue, nausées, fièvre, céphalées). Il faut par ailleurs noter que plusieurs cas de LEMP ont été décrits chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde ou de lupus (159).

2.4 Les traitements par voie orale

2.4.1 Fingolimod (Gilenya®) : premier traitement oral de la sclérose en plaques

Le fingolimod (Gilenya®), premier traitement oral de la SEP, a obtenu une AMM européenne en 2011 pour le traitement de fond des formes très actives de SEP-RR. Il agit en se fixant au récepteur shingosine-1-phosphate (S1P) des lymphocytes, ce qui les empêche de sortir des organes lymphoïdes secondaires. Il séquestre ainsi de façon réversible les lymphocytes au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Il en résulte donc une diminution globale du nombre de lymphocytes circulants (*Magy 2009*).

S1P et immunité

La S1P est un médiateur lipidique endogène qui active une famille de 5 récepteurs couplés aux protéines G (S1P1 à S1P5) ; S1P1 étant largement exprimé sur les LT et LB. L'action de S1P sur les lymphocytes, principalement médiée par le récepteur S1P1, a lieu au niveau de l'étape de migration des lymphocytes à travers les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions lymphatiques). Les ganglions lymphatiques représentent les sites au sein desquels s'effectue la présentation des antigènes aux lymphocytes, ce qui leur permet de terminer leur différenciation et de s'activer afin d'obtenir une réponse immunitaire adaptée. Les

lymphocytes sont dirigés vers les ganglions par l'action de chémokines, activant en particulier le récepteur CCR7. La recirculation des lymphocytes à partir des ganglions lymphatiques dépend de l'existence d'un gradient de concentration de S1P au sein des organes lymphoïdes secondaires et entre les organes lymphoïdes et la circulation générale. Ainsi, en l'absence de stimulation antigénique, les lymphocytes circulent du compartiment sanguin vers les ganglions lymphatiques, puis sont attirés en dehors des ganglions par le gradient de concentration de S1P. Lorsque survient une reconnaissance antigénique dans le ganglion, il existe transitoirement une diminution de l'expression du récepteur S1P₁, à la surface des lymphocytes. Ces lymphocytes n'étant temporairement plus sensibles au gradient de S1P, sont bloqués dans les ganglions, ce qui permet une activation et une amplification clonale de la population de LT spécifiques de l'antigène. Une fois les LT activés, une réexpression du récepteur S1P₁ apparaît et les lymphocytes redevenus sensibles au gradient de concentration S1P, peuvent migrer en dehors des ganglions lymphatiques vers la circulation générale (Brinkmann. 2009) (Figure 34).

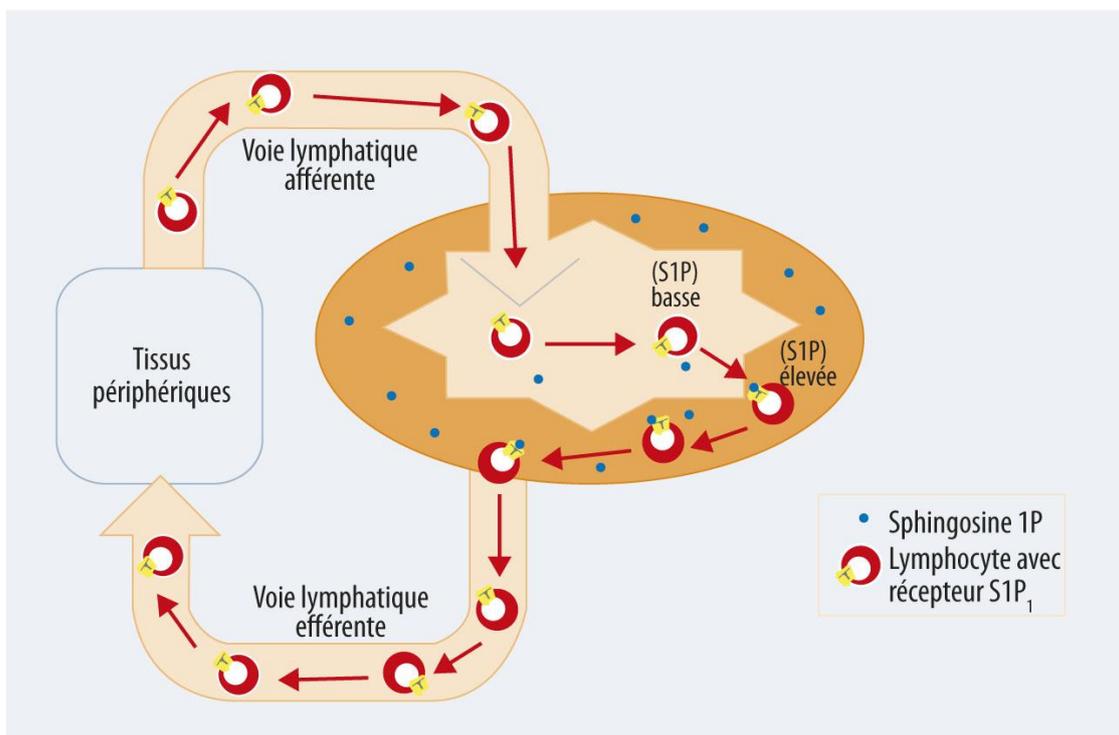


Figure 34. Circulation des lymphocytes du ganglion lymphatique vers les tissus périphériques en fonction du gradient de concentration S1P. (D'après Chardain et al. 2012)

En l'absence de stimulation par un antigène, les lymphocytes circulent des tissus périphériques vers les ganglions puis sortent du ganglion attirés par le gradient de concentration de S1P. Ils circulent ainsi librement entre la circulation périphérique et les ganglions lymphatiques.

Mécanisme d'action du fingolimod

Le fingolimod a une structure analogue à la sphingosine naturelle, agissant alors comme un modulateur du récepteur 1 de la sphingosine-1-phosphate (S1P1) (Lévy-Chavagnat 2011). Le fingolimod est phosphorylé *in vivo* en fingolimod-phosphate, composé biologiquement actif, puis se fixe au récepteur S1P1, entraînant ainsi une internalisation et une dégradation du récepteur par les lymphocytes. Cette diminution d'expression des récepteurs rend alors les lymphocytes insensibles au gradient de concentration de S1P, permettant ainsi une diminution des lymphocytes circulants (Chardain *et al.* 2012). Ainsi en inhibant la migration des LT hors des ganglions lymphatiques, le fingolimod permet de diminuer l'infiltrat de lymphocytes activés dans le SNC (Lévy-Chavagnat 2011) (Figure 35).

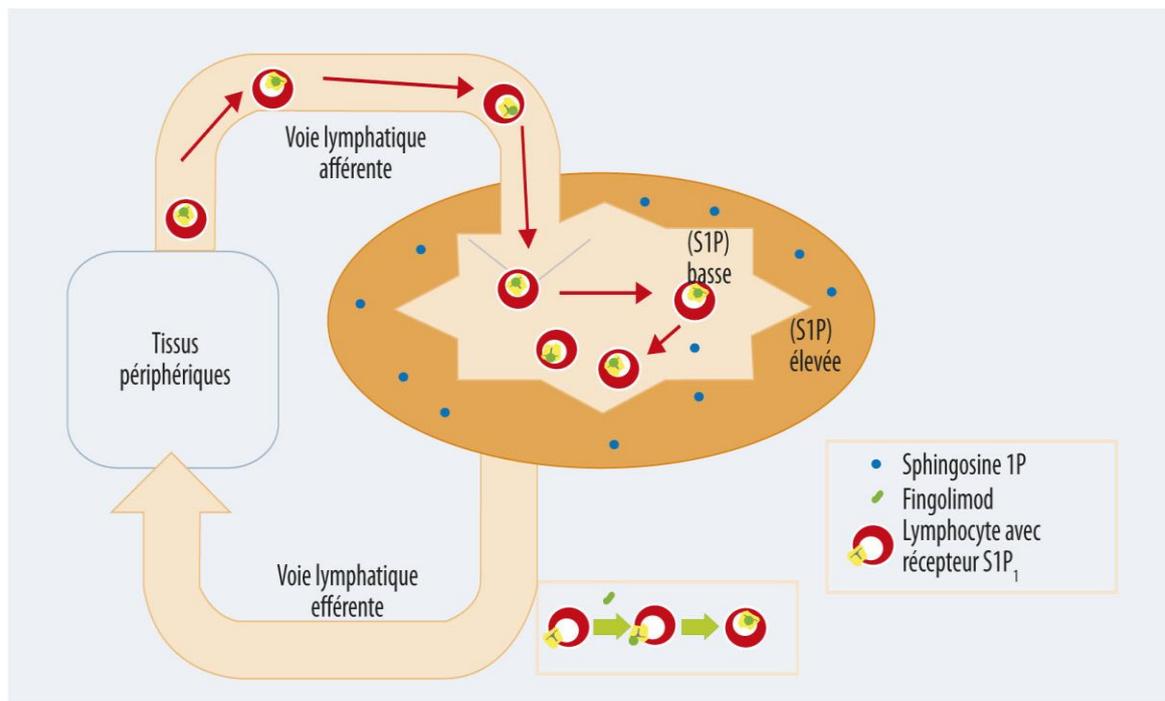


Figure 35. Action du fingolimod sur le système immunitaire (D'après Chardain *et al.* 2012)

Le fingolimod inhibe la sortie des lymphocytes en dehors des ganglions lymphatiques qui sont insensibles au gradient de S1P par internalisation du récepteur S1P₁.

Outre son action sur le système immunitaire, le fingolimod exercerait également une action directe sur le SNC. En effet étant lipophile, il peut traverser la BHE et pénétrer dans le SNC pour y entraîner des effets cellulaires multiples (Schluep *et al.* 2012). Le SNC est en effet un

site privilégié d'expression des récepteurs à la S1P, laissant supposer des effets directs de cette molécule sur les cellules neurales. On sait que les quatre principales populations cellulaires du SNC (neurone, astrocyte, oligodendrocyte et microglie) expriment des récepteurs à la S1P à des taux variables.

Chez les patients, le fingolimod diminue le taux de LT CD4 de 80 % et celui des LT CD8 de 60 %. Mais il a été montré qu'il agissait différemment selon le stade de différenciation des lymphocytes. En effet, on a observé que: les lymphocytes exprimant CCR7 (cellules T naïves ou cellules T mémoire centrales) qui doivent recirculer par les ganglions lymphatiques pour s'activer, étaient retenus dans les organes lymphoïdes et que leur taux diminuait dans le sang.; alors que les LT CCR7- (les cellules T mémoires effectrices) qui ne recirculent pas habituellement par les ganglions pour s'activer et dont le rôle est d'assurer une mémoire immunitaire effectrice in situ dans les organes, capable de générer une défense locale rapide en cas de reconnaissance d'un antigène, n'étaient pas séquestrés dans les ganglions: la préservation de cette population permet ainsi le maintien d'une immunité efficace au sein des organes vis-à-vis d'agents pathogènes connus du système immunitaire. En revanche, l'action sur les populations T naïves et sur les mémoires centrales, qui serait responsable de l'effet thérapeutique en réduisant la circulation des lymphocytes auto-agressifs, dont les Th17 circulants impliqués dans la pathogenèse de la SEP, incite à une certaine prudence sur le plan de la préservation des capacités d'immunisation contre de nouveaux antigènes (primo-infections, vaccinations, etc.) (*Mehling et al. 2008, Chardain et al. 2012*).

Indication et prescription

Gilenya® est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de SEP-RR pour les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement par IFN bêta. Ces patients peuvent être définis comme n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par IFN bêta (habituellement d'une durée d'au moins un an). Les patients doivent avoir présenté au moins une poussée au cours de l'année précédente alors qu'ils étaient sous traitement et doivent présenter au moins neuf lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins une lésion rehaussée après injection de gadolinium. Un « non répondeur » peut

également être défini comme un patient dont le taux de poussées n'a pas changé ou a augmenté par rapport à l'année précédente ou qui continue à présenter des poussées sévères.

ou

- Patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à une ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente (*HAS Gilenya 2011*).

Gilenya® est soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle, puis le renouvellement semestriel est réservé aux spécialistes en neurologie. La première administration de Gilenya® doit être effectuée sous surveillance médicale étroite à l'hôpital car il peut entraîner des effets indésirables cardiovasculaires (bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire).

Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée est d'une gélule de 0,5 mg par voie orale une fois par jour, au cours ou en dehors des repas (*HAS Gilenya 2011*).

Efficacité

Deux essais cliniques de phase III réalisées en 2010, ont permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance du fingolimod dans le traitement de la SEP : l'étude FREEDOMS versus placebo et l'étude TRANSFORMS versus IFN bêta-1a (Avonex®).

Etude FREEDOMS: fingolimod vs placebo (*Kappos et al. 2010*)

Cette étude randomisée, contre placebo, en double aveugle, d'une durée de 24 mois a inclus 1272 patients atteints de SEP de forme rémittente, âgés de 18 à 55 ans, et dont le score EDSS n'excédait pas 5,5. Les patients inclus dans l'étude devaient avoir présenté au moins une poussée l'année précédente ou au moins deux poussées dans les deux années précédant l'inclusion. Deux doses ont été testées : 0,5 et 1,25 mg/jour. Le critère principal de jugement était le taux annualisé de poussées et le critère secondaire principal était le délai de survenue d'une progression de l'EDSS confirmée sur trois mois. En comparaison au placebo, les deux

doses de Fingolimod ont permis une amélioration significative du taux de poussées avec une réduction de 60% et 54% pour les groupes 1,25 et 0.5mg respectivement (Figure 36). On a également noté une réduction du délai d'apparition de la progression du score EDSS avec 83.4% et 82.3% de patients sans progression confirmée pour les bras 1.25 et 0.5mg respectivement, comparé au placebo (75.9%) (Brochet *et al.* 2012). Le Fingolimod a également montré une supériorité sur les critères IRM (nombre de nouvelles lésions en T2, nombre de lésions se rehaussant après injection de Gadolinium) avec un nombre moyen de lésions en T2 de 2.5 pour les deux doses de Fingolimod par rapport à 9.8 pour le groupe placebo, et un nombre moyen de lésions Gd+ de 0.2 pour les deux bras fingolimod contre 1.1 pour le placebo (HAS *Gilenya* 2011). Cependant, le fingolimod a entraîné des effets indésirables sévères dans plus de 10% des cas, comme des bradycardies qui se déclenchaient essentiellement après la première prise du traitement.

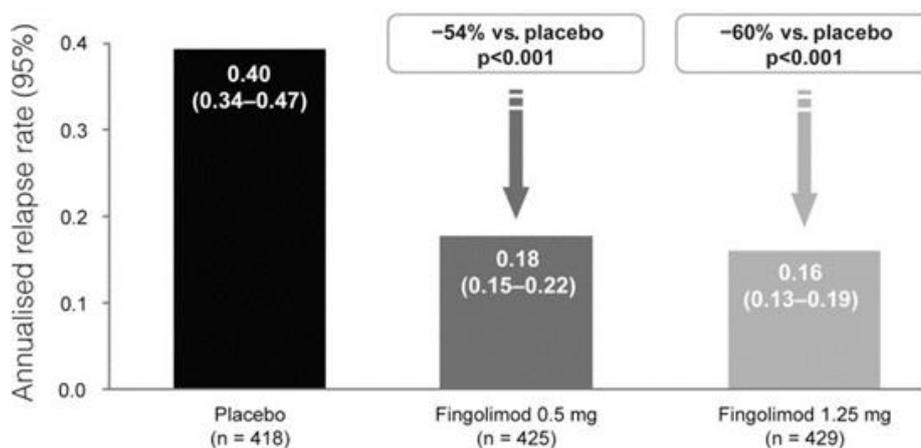


Figure 36. Taux annualisé de poussée au cours de l'étude FREEDOMS comparant l'efficacité du fingolimod au placebo (D'après Fazekas *et al.* 2013).

Etude TRANSFORMS: fingolimod vs IFN bêta-1a (Cohen *et al.* 2010)

L'objectif principal de cette étude était de connaître l'efficacité du fingolimod par rapport à un traitement de référence qui est l'IFN bêta.

Les patients étaient répartis en trois groupes (fingolimod à 0.5mg/j, 1.25mg/j ou IFN bêta-1a par voie IM à 30 µg/semaine).

On a observé une diminution significative du taux annualisé de poussée (mesuré à 0.20, 0.16

et 0.33 pour le fingolimod à la dose de 1.25 mg/j, 0.5 mg/j et l'IFN bêta respectivement), soit une diminution relative de 38% et 52% par rapport à l'IFN pour le 1.25 mg et le 0.5 mg respectivement (Figure 37). En ce qui concerne les objectifs secondaires radiologiques, ils corroboreraient les résultats cliniques avec une diminution significative de l'apparition de nouvelles lésions ou de l'élargissement d'anciennes lésions T2 dans les groupes fingolimod par rapport au groupe IFN bêta.

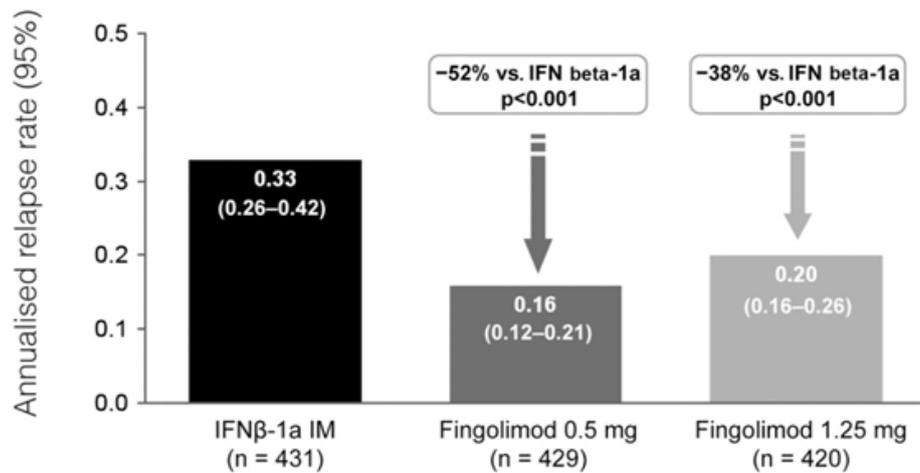


Figure 37. Taux annualisé de poussées au cours de l'étude TRANSFORMS comparant l'efficacité du fingolimod à l'IFN bêta-1a IM. (D'après Fazekas et al. 2013).

Le fingolimod est donc le premier traitement par voie orale dont l'efficacité est démontrée à la fois sur des paramètres cliniques et radiologiques, par rapport à un traitement de référence dans la SEP rémittente.

Une étude de phase III, INFORMS, présentée fin 2014, portée sur l'effet du fingolimod chez des patients atteints de SEP-PP n'a montré aucune différence significative entre le fingolimod et le placebo.

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sous fingolimod sont : lymphopénie, infections des voies aériennes, céphalées. Les effets indésirables plus graves et qui demandent plus d'attention sont les effets cardiovasculaires (bradycardies, bloc auriculo-ventriculaire), les œdèmes maculaires et les infections. Des infections herpétiques (une varicelle primaire et une encéphalite à virus herpès simplex) ont été observées au cours des deux études, dont deux

d'évolution fatale dans l'étude TRANSFORMS chez les patients recevant la dose la plus élevée. Des carcinomes baso-cellulaires, des mélanomes et des cancers du sein, ont également été rapportés, ainsi qu'une augmentation des transaminases (*HAS Gilenya 2011, Defer 2012*). Le risque de brady-arythmie, incluant des blocs auriculo-ventriculaires, lors d'une première administration du produit nécessite que cette administration soit effectuée sous surveillance médicale étroite. Les risques d'infections sévères, augmentant avec la durée du traitement, d'œdèmes maculaires et d'élévations des enzymes hépatiques justifient une surveillance particulière pendant le traitement.

Récemment, en février 2015, un premier cas de LEMP a été signalé chez un patient atteint de SEP-RR traité par fingolimod depuis quatre ans, avec une lymphopénie. Il s'agit du premier cas de LEMP survenu sous fingolimod seul sans prise de natalizumab ou autre immunosuppresseur auparavant. Le diagnostic a été posé par une IRM et une présence d'ADN du virus JC dans le LCR. Le traitement par fingolimod a alors été immédiatement arrêté et quelques mois plus tard le patient n'a plus présenté de symptômes de LEMP. L'ANSM a envoyé une lettre aux neurologues afin de les informer de ce cas et de leur recommander d'être vigilant à ce sujet (*Société canadienne SEP, ANSM Gilenya 2015*).

Un plan de gestion de risques sur cinq ans a été mis en place pour suivre la tolérance du fingolimod à long terme, notamment la survenue d'infections opportunistes, d'œdèmes maculaires, de cancers et des troubles de la conduction. (*HAS Gilenya 2011*).

Contre-indications

- Patients ayant un risque accru d'infections opportunistes, en particulier les patients présentant une immunodéficience (incluant les patients recevant un traitement immunosuppresseur ou les patients immunodéprimés par un traitement antérieur).
- Infections chroniques actives (hépatite, tuberculose).
- Cancers diagnostiqués en évolution, à l'exception des carcinomes cutanés basocellulaires.
- Insuffisance hépatique sévère
- Grossesse, allaitement (*RCP Gilenya*)

Gilenya® est déconseillé chez les patients à risque : antécédents de bradycardie, d'infarctus du myocarde, traités par des médicaments anti-arythmiques (amiodarone, sotalol, quinidine) ou bradycardisants (Bêta-bloquants, inhibiteurs calciques (vérapamil, diltiazem) ou par des médicaments pouvant diminuer la fréquence cardiaque (anticholinestérasique, digoxine).

Surveillance

- Le plan de gestion des risques recommande notamment d'effectuer des bilans avant l'instauration du traitement (NFS, sérologie varicelle-zona si pas d'antécédents de varicelle, bilan hépatique, test de grossesse qui doit être négatif). Un bilan de l'état immunitaire et la recherche de tuberculose latente est également recommandé. Un bilan ophtalmologique doit être fait chez les diabétiques et les patients aux antécédents d'uvéïte. Un bilan cardiologique est nécessaire en cas d'antécédents de pathologie cardiaque. Une surveillance dermatologique est aussi recommandée en raison du risque de mélanomes. Du fait du risque potentiel de tératogénicité, la contraception est obligatoire chez les femmes en âge de procréer, pendant le traitement et deux mois après son arrêt car le fingolimod est éliminé de l'organisme deux mois environ après l'arrêt du traitement. Si une femme débute une grossesse sous traitement par Gilenya, l'arrêt du traitement est recommandé (*Brochet et al. 2012, RCP Gilenya*).
- **Troubles de la conduction (bradycardies, BAV)** : Un électrocardiogramme (ECG) et une mesure de la pression artérielle doivent être réalisés chez tous les patients avant l'administration de la première dose de Gilenya et six heures après ainsi qu'en cas de réintroduction après interruption du traitement. Durant les six heures suivant la première administration, la fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être contrôlées toutes les heures. Pendant cette période de six heures, une surveillance électrocardiographique continue est recommandée.
- **Infections** : En raison du risque de lymphopénies et d'infections, une NFS doit être faite avant l'instauration du traitement puis des contrôles doivent être réalisés régulièrement (à trois mois de traitement puis au moins une fois par an ainsi qu'en présence de signes d'infection.)Le traitement devra être interrompu si le taux de lymphocytes est inférieur à 0,2 G/L.

- **Œdème maculaire** : Il est recommandé de réaliser un bilan ophtalmologique trois mois après l'instauration du traitement. En cas de survenue de troubles visuels pendant le traitement, un examen du fond d'œil devra être réalisé.
- **Fonction hépatique** : Des valeurs récentes des transaminases (ASAT, ALAT) et de la bilirubine doivent être disponibles avant d'instaurer le traitement par Gilenya. En l'absence de symptômes cliniques, les transaminases hépatiques doivent être surveillées à 1, 3, 6, 9 et 12 mois de traitement et régulièrement ensuite (*RCP Gilenya*)

2.4.2 Teriflunomide (Aubagio ®)

Le teriflunomide est le métabolite actif du leflunomide (Arava®), autorisé depuis longtemps déjà dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrite psoriasique. Il a obtenu son AMM en octobre 2013, dans le cadre du traitement des patients atteints de SEP-RR. Cet immunomodulateur doté de propriétés anti-inflammatoires présente l'avantage d'avoir été évalué sur près de 10 ans.

Mécanisme d'action

Le tériflunomide est un agent immunomodulateur aux propriétés anti-inflammatoires qui inhibe de manière sélective et réversible la dihydro-orotate déshydrogénase (DHO-DH), une enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine. Le tériflunomide cible les lymphoblastes qui ont des besoins élevés en pyrimidine, mais il épargne les lymphocytes au repos et les lymphocytes en expansion homéostatique, qui peuvent obtenir une quantité suffisante de pyrimidine par une voie de secours distincte (*Claussen et al. 2012, Oh et al. 2013*). Le mécanisme d'action exact du tériflunomide dans la SEP est encore mal connu et pourrait impliquer une réduction du nombre de lymphocytes activés. Les lymphocytes non activés ne sont pas affectés par l'effet de teriflunomide, permettant ainsi au système immunitaire de jouer pleinement son rôle défensif en cas d'infection.

Indications et prescription

Aubagio® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques (SEP-RR). Sachant que le traitement de fond de la SEP-RR repose en première intention sur les IFN bêta 1a (Avonex® et Rebif®), les IFN bêta-1b (Betaferon® et Extavia®) et l'acétate de glatiramère (Copaxone®), Aubagio® est une alternative thérapeutique par voie orale à ces traitements.

La prescription d'Aubagio® est réservée aux spécialistes en neurologie (*HAS Aubagio 2014*).

Posologie et mode d'administration

Le traitement consiste en une prise quotidienne d'un comprimé de 14mg, pendant ou en dehors des repas.

Efficacité

Deux études de phase III, versus placebo (TEMSSO et TOWER) ont été menées.

Etude TEMSSO (*O'Connor et al. 2011*)

L'étude TEMSSO (Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral) a duré deux ans et a inclus 1 088 patients atteints de SEP-RR dans 126 centres de 21 pays différents. TEMSSO est la première étude d'un vaste programme de développement clinique impliquant plus de 4 000 patients. Ce programme est l'un des plus importants jamais réalisés dans le cadre du développement d'un traitement oral de la SEP.

Cette étude effectuée contre placebo, visait à évaluer l'effet du tériflunomide à la dose de 7 mg et 14 mg par jour durant deux ans dans une population de 1088 patients atteints de SEP-RR. Les résultats de cette étude ont montré par rapport au groupe placebo une réduction de 31 % du taux annualisé de poussées (critère d'évaluation principal) dans les deux groupes à deux ans, et une diminution très significative de l'activité inflammatoire à l'IRM dans les deux groupes (respectivement de 48 % et 69 % concernant les lésions rehaussées après injection de gadolinium). Le risque de progression du handicap (EDSS) confirmé à trois mois (critère d'évaluation secondaire) était par ailleurs significativement diminué par rapport au groupe placebo (respectivement 24 % et 30%) (*Pelletier 2012*). On a également constaté une amélioration des résultats de nombreux examens réalisés par IRM comparés au placebo.

Ainsi les résultats de cette étude ont montré que la prise quotidienne de teriflunomide 14mg réduisait significativement le taux de rechutes annuelles, la progression du handicap, et améliorait l'activité cérébrale de la maladie, en freinant l'aggravation des lésions existantes ou en empêchant l'apparition de nouvelles lésions cérébrales. Le profil de tolérance de teriflunomide a aussi été bien défini avec un nombre équivalent de patients ayant signalé des effets indésirables dans les groupes teriflunomide et placebo.

Un nombre comparable d'effets indésirables, y compris les effets indésirables graves et ceux ayant entraîné l'arrêt du traitement, a été observé entre les patients traités par teriflunomide et ceux recevant le placebo. Aucune infection opportuniste ou grave et aucun décès n'a été observé chez les patients traités par teriflunomide. Des tumeurs malignes ont été rapportées chez trois patients du groupe placebo et un patient du groupe teriflunomide 14 mg.

Etude TOWER (*Confavreux et al. 2014*)

La méthodologie de cette étude est similaire à celle de l'étude TEMSO. Elle a également été réalisée dans le but de comparer l'efficacité et la tolérance de deux dosages de tériflunomide (7 et 14 mg/j) versus placebo. Comme dans l'étude TEMSO, on a noté une réduction des taux annualisés de poussées avec le tériflunomide 7 mg/j (0,39) et le tériflunomide 14 mg/j (0,32) par rapport au placebo (0,50) chez les 1169 patients inclus dans l'étude. De façon similaire aux résultats observés lors de l'essai TEMSO, le tériflunomide 14 mg/j a réduit de 32% le risque de progression du handicap à 3 mois par rapport au placebo, mais le dosage 7 mg/j n'a pas pu être distingué du placebo. Contrairement à TEMSO, l'étude TOWER ne comportait aucun critère d'évaluation IRM.

En ce qui concerne la tolérance, les événements indésirables les plus courants ont été similaires à ceux de l'essai TEMSO.

Une autre étude de phase III, TOPIC (7 et 14mg, une fois/jour versus placebo), a été entreprise afin de déterminer si l'instauration précoce d'un traitement par tériflunomide chez des patients présentant un SCI pourrait empêcher ou retarder l'installation d'une SEP cliniquement définie. Les résultats sont plus qu'encourageants puisque l'on observe une diminution de 43% et 37% du risque d'évolution vers une SEP cliniquement définie dans les deux groupes de patients 14mg et 7mg respectivement (*Miller et al. 2014*).

Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont des rhinopharyngites, maux de tête, paresthésies, diarrhées, augmentation des transaminases, nausées et une légère alopecie (*HAS Aubagio 2014*).

Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
- Insuffisance hépatique sévère
- Grossesse ou femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception fiable pendant le traitement par tériflunomide et tant que la concentration plasmatique de tériflunomide est supérieure à 0,02 mg/l. l'élimination naturelle du tériflunomide peut durer deux ans.
- Allaitement
- Immunodépression sévère (ex SIDA)
- Insuffisance médullaire ou anémie, leucopénie, neutropénie ou thrombopénie significative.
- Infection active sévère non résolue
- Insuffisance rénale sévère.
- Hypoprotéïnémie sévère, par exemple en cas de syndrome néphrotique, en raison de la forte liaison du tériflunomide aux protéines plasmatiques. (*RCP Aubagio*)

Surveillance et précaution d'emploi

En raison du risque d'effets hépatiques, les enzymes hépatiques doivent être dosées avant le traitement puis toutes les deux semaines pendant les six premiers mois de traitement. En cas de suspicion d'atteinte hépatique, le traitement devra être interrompu. La pression artérielle doit être mesurée avant l'instauration du traitement et par la suite car il y a un risque d'augmentation de celle-ci. Une NFS complète avec formule leucocytaire et numération plaquettaire doit être réalisée avant la mise en place du traitement pour identifier un éventuel trouble hématologique, puis par la suite si on suspecte une infection.

2.4.3 Diméthylfumarate (Tecfidera®)

Après le fingolimod (Gilenya®) et le tériflunomide (Aubagio), le diméthylfumarate, ou BG-12, (Tecfidera®) est la troisième molécule par voie orale à obtenir une AMM pour la SEP en Europe. Le fumarate de diméthyle est l'antifongique qui a été incriminé dans le scandale des canapés et des fauteuils chinois « allergisants » qui ont fait des centaines de victimes en 2008. Il semble, en revanche, prometteur en tant que médicament. En effet, il était déjà utilisé dans le traitement du psoriasis depuis de nombreuses années avec un bon profil d'efficacité et de sécurité. Il a ensuite été évalué dans la SEP après que des dermatologues allemands ont remarqué une amélioration des symptômes de la SEP chez des patients souffrant à la fois d'un psoriasis et d'une SEP. Ainsi après des études d'EAE, on a découvert que le diméthylfumarate possédait une action anti-inflammatoire et neuroprotectrice médiée par l'activation de la voie Nrf2 (nuclear-factor-E2-related transcription factor 2) (Papadopoulou *et al.* 2013). Cette voie transcriptionnelle permet aux cellules de l'organisme de se défendre contre l'inflammation et le stress oxydatif associés aux maladies comme la SEP.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action précis du diméthylfumarate dans la SEP reste inconnu pour l'heure mais les EAE suggèrent l'existence d'un mécanisme immunomodulateur et des effets neuroprotecteurs directs. Le BG-12 induit une activation du nuclear factor E2-related factor-2 (nrf2), responsable d'un effet anti-inflammatoire (induction de production de cytokines Th2) et neuroprotecteur. (Pelletier 2012). La synthèse du facteur de transcription Nrf2 induit ainsi l'activation de différentes voies métaboliques réduisant le stress oxydatif dans les cellules neuronales et gliales. Il survient aussi un blocage du facteur de transcription NF-κB («nuclear factor kappa B») entraînant une diminution des cytokines inflammatoires et des molécules d'adhésion, ainsi qu'une apoptose des LT et LB (Papadopoulou *et al.* 2013).

Indication et prescription

Tecfidera® est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de SEP-RR. C'est une alternative thérapeutique par voie orale aux autres médicaments indiqués dans le traitement de fond de la SEP-RR (HAS Tecfidera 2014). La prescription se fait par un neurologue et le médicament n'est disponible qu'en pharmacie hospitalière.

Posologie et mode d'administration

La dose initiale est de 120 mg deux fois par jour. Après sept jours de traitement, la dose est augmentée à 240 mg deux fois par jour. La posologie est d'une gélule matin et soir au moment des repas, en raison du risque d'effets gastro-intestinaux (*RCP Tecfidera*).

Efficacité

Deux essais multicentriques de phase III, randomisés en double-aveugle, versus placebo, DEFINE (Determination of the efficacy and safety of oral Fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis) et CONFIRM (Comparator and an Oral Fumarate in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis), ont été publiées en 2012. Elles diffèrent par les doses utilisées ou l'ajout d'un traitement de comparaison (l'acétate de glatiramère).

Etude DEFINE (*Gold et al. 2012*)

Cette étude de phase III effectuée contre placebo visait à évaluer l'effet du diméthylfumarate (BG12) à la dose de 240 mg deux fois par jour et à la dose de 240 mg trois fois par jour durant deux ans dans une population de 1237 patients atteints de SEP-RR. Les résultats de cette étude ont montré un effet bénéfique du BG12 par rapport au groupe placebo, représenté par une réduction de 50 % du nombre de patients ayant présenté au moins une poussée à deux ans, une réduction respectivement de 53 % et de 48 % du taux annualisé de poussées à deux ans, et une diminution très significative de l'activité inflammatoire à l'IRM (respectivement de 90 % et 88 % concernant les lésions rehaussées après injection de gadolinium, et 85 % et 74 % concernant les nouvelles lésions T2). Le risque de progression du handicap (EDSS) confirmé à trois mois était par ailleurs significativement diminué par rapport au groupe placebo (respectivement 38 % et 34 %) (*Pelletier 2012*).

Au cours de cet essai les événements indésirables ont été des bouffées congestives, des diarrhées, des nausées, des douleurs abdominales hautes, des lymphopénies, des augmentations des enzymes hépatiques et des protéinuries (*Buttmann et al.*).

Le profil de tolérance apparaissait bon, ne dégageant pas de différence significative entre les trois groupes, mais il était noté de façon plus fréquente l'existence de troubles gastro-intestinaux, de céphalées et d'épisodes de flushs, dans les groupes traités par BG12.

Etude CONFIRM (Fox et al. 2012)

Dans cette étude, 1430 patients souffrant de SEP-RR ont été randomisés afin de recevoir soit un placebo, soit le diméthylfumarate (BG-12) à deux doses différentes (240 mg 2 fois/jour et 240 mg 3 fois/jour), soit de l'acétate de glatiramère. Après deux ans de traitement, la fréquence annuelle des poussées a été diminuée de 44 à 51% chez les patients prenant le BG 12 en comparaison du placebo et de 29% chez les patients sous Copaxone, toujours en comparaison du placebo. La progression du handicap n'était cependant pas significativement différente entre les quatre groupes (*MS-SEP*) (Figure 38).

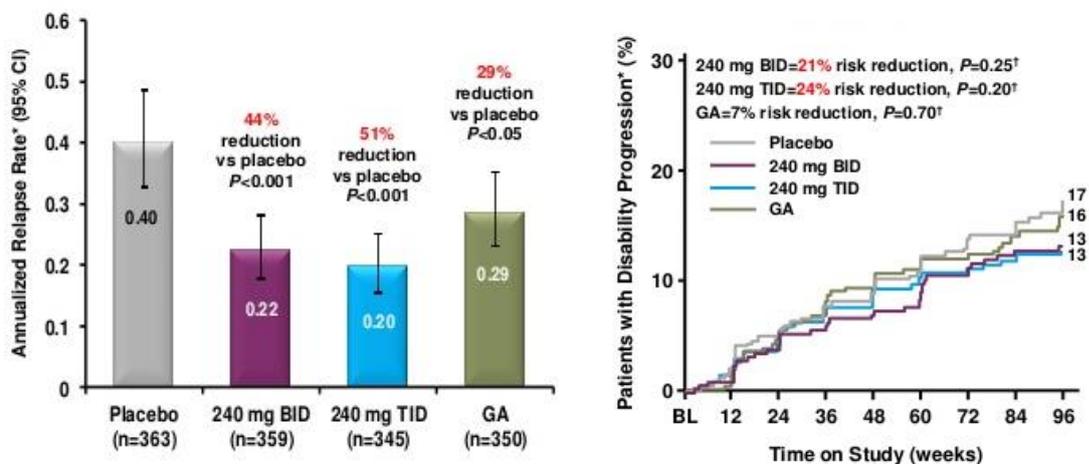


Figure 38. Taux annualisé de poussées et progression du handicap lors de l'étude CONFIRM comparant l'efficacité du diméthylfumarate à l'acétate de glatiramère et placebo (D'après Fox et al. 2012)

240 mg BID : Diméthylfumarate 240 mg deux fois par jour
240mg TID : Diméthylfumarate 240 mg trois fois par jour
GA : Acétate de glatiramère

Comme les deux doses testées de BG 12 donnent des résultats relativement semblables, c'est la dose la plus faible de 480 mg en deux prises qui sera choisie par rapport à la dose de 720 mg nécessitant trois prises par jour.

Effets indésirables

Concernant le profil de tolérance du diméthylfumarate, les effets indésirables les plus fréquents sont des bouffées congestives ou flushes (sensations de chaleur, rougeur passagère et/ou prurit), ainsi que des troubles gastro-intestinaux, tels que diarrhées, nausées et douleurs abdominales. Ces effets ont tendance à survenir au cours du premier mois de traitement et diminuent ensuite (Figure 39). Une réduction du nombre de lymphocytes a aussi été régulièrement observée avec des taux chutant sous le seuil de 0,5 G/L chez près de 5% des patients (Papadopoulou et al. 2013).

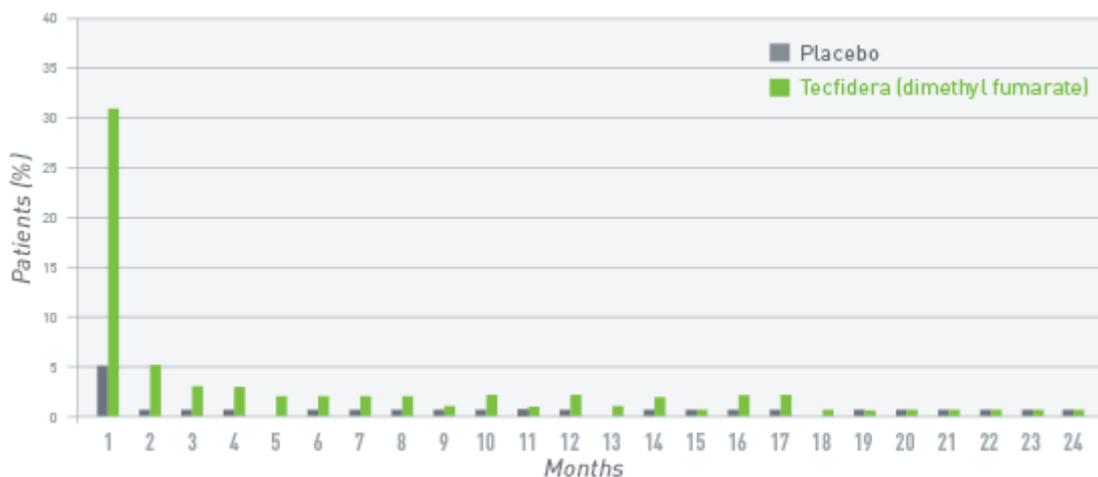


Figure 39. Diminution des bouffées congestives au cours du temps chez les patients traités par diméthylfumarate au cours des essais cliniques (Tecfidera hcp)

Un cas de LEMP a été rapporté en octobre 2014. Le patient participait à l'étude en ouvert ENDORSE et était sous traitement par Tecfidera depuis 4,5 ans. Durant ce traitement, la patiente a présenté une lymphopénie sévère et prolongée (pendant plus de 3,5 ans). Le nombre de lymphocytes a fluctué entre 0.2 et 0.58 G/L. Ceci est le premier cas confirmé de LEMP clairement imputable au traitement par Tecfidera. D'autres cas isolés de LEMP ou de suspicion de LEMP survenus sous Tecfidera sont mis en rapport en premier lieu avec d'autres facteurs de risque, notamment un traitement prolongé antérieur par Tysabri ®(natalizumab) (Biogen idec 2014).

Contre-indications

- Grossesse, allaitement
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (*RCP Tecfidera*).

Surveillance et précaution d'emploi

Un hémogramme doit être réalisé avant et pendant le traitement par Tecfidera® pour prévenir le risque de lymphopénie. Des analyses biologiques hépatiques (taux ASAT, ALAT) et rénales (créatinine, urémie, DFG et protéinurie) doivent également être faites afin d'évaluer les fonctions hépatiques et rénales qui peuvent être altérées sous Tecfidera ® (*RCP Tecfidera*).

Ainsi, aujourd'hui plusieurs traitements sont disponibles pour traiter la SEP par des mécanismes d'action différents permettant d'envisager une prise en charge plus spécifique de la maladie. Un résumé de tous ces traitements est disponible dans le tableau 9. Des études de phase III ont été réalisées pour évaluer l'effet de certains de ces médicaments dans le cadre des formes primaires progressives (notamment le fingolomod et le natalizumab) mais n'ont pas montré de résultats positifs. C'est pourquoi d'autres pistes thérapeutiques sont en cours d'étude afin de pouvoir traiter ces formes progressives dénuées de traitements.

Médicaments	Mécanismes d'action	Posologie et voie d'administration	Indications	Effets indésirables	Date d'AMM
IFN beta-1a (Avonex®)	IMD	30µg IM 1 fois/semaine	SEP-RR et SCI	Réactions au site d'injection, syndrome pseudo-grippal, dépression, neutropénie, thrombopénies, HTA, troubles hépatiques thyroïdiens (microangiopathie thrombotique et syndrome néphrotique)	Mai 1997
IFN beta-1a Rebif®)	IMD	22-44µg SC 3 fois/semaine	SEP-RR et SCI	Idem que avonex	Mai 1998
IFN beta-1b (Betaferon®, Extavia®)	IMD	250µg SC tous les 2 jours	SEP-RR, SEP-SP avec poussées surajoutées et SCI	Idem que avonex	Nov. 1995
Acétate de glatiramère (Copaxone®)	IMD	20mg SC 1 fois/jour	SEP-RR et SCI	Réactions au site d'injection, dyspnée, sensation de constriction thoracique.	Janv. 2002
Fingolimod (Gilenya®)	IMS	1 cp de 0.5mg/jour	SEP-RR très actives	Infections des voies aériennes, céphalées, bradycardies, œdèmes maculaires, infections opportunistes, cancers cutanés, un cas de LEMP récemment décrit	Mars 2011
Teriflunomide (Aubagio®)	IMD	1 cp de 14mg/jour	SEP-RR	Rhinopharyngites, céphalées, diarrhées, troubles hépatiques, alopecie légère	Aout 2013
Diméthylfumarate (Tecfidera®)	IMD	1 cp de 120mg 2 fois/jour pendant 7 jours puis 1 cp de 240mg 2 fois/j	SEP-RR	Bouffées congestives, troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, douleurs abdominales)	Janv. 2014
Natalizumab (Tysabri®)	Ac monoclonal anti-VLA-4	Perfusion de 300mg IV toutes les 4 semaines	SEP-RR très actives	Réactions d'hypersensibilité avec Ac anti-natalizumab, infections opportunistes (herpétiques), troubles hépatiques, cancer, LEMP.	Juin 2006
Alemtuzumab (Lemtrada®)	Ac monoclonal anti-CD52	1 ^{er} cycle : perf IV de 12mg/jour pendant 5 jours 2 ^{ème} cycle 1 an plus tard : perf IV 12mg/jour pendant 3 jours	SEP-RR actives	Infections voies respiratoires et urinaires, lymphopénie, leucopénie, affections auto-immunes (thyroïdites, thrombopénies)	Sept. 2013
Mitoxantrone (Elselp®)	IMS et IMD	12mg/m ² IV 1 fois/mois pendant 6 mois	Formes agressives de SEP-RR et SEP-SP	Nausées, vomissements, alopecie, toxicités cardiaque et hématologique.	Oct. 2003

Tableau 9. Récapitulatif des traitements de fond actuellement disponibles dans la prise en charge de la SEP.

IMD : immunomodulateur, IMS : immunosuppresseur, cp : comprimés, perf IV : perfusion intraveineuse, Ac : anticorps, HTA : hypertension artérielle, LEMP : leuco-encéphalite multifocale progressive

IX. Traitements futurs

1. Laquinimod

Le laquinimod a une structure proche du linomide (Roquinimex) qui a démontré son efficacité dans le modèle murin EAE mais dont les essais cliniques ont dûs être abandonnés en phase III à cause d'effets secondaires auto-immunes graves (péricardite) (*Haggiag et al. 2013*). Par rapport au linomide, le laquinimod est 20 fois plus puissant et son profil toxicologique est meilleur.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action exact du laquinimod n'est pas encore élucidé, mais d'après les modèles animaux, il a été suggéré qu'il réduisait la migration des lymphocytes dans le SNC par régulation négative de l'adhérence VLA-4, par inhibition des réponses Th17 pro-inflammatoires et en modulant la réponse cytokinique en favorisant une réponse de type Th2/Th3 (IL-4, IL-10 et TGF- β) (*Haggiag et al. 2013*). Le laquinimod a également un effet de régulation négative sur les cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-6, IL-13, IFN γ et IL-17) et une action protectrice neuronale en diminuant la démyélinisation et les lésions axonales (*Wegner et al. 2010*) (Figure. 40).

Chez des souris traitées par laquinimod, il a aussi été constaté que les cellules Treg Foxp3⁺ étaient présentes 2 à 2.5 fois plus dans les lésions inflammatoires du SNC que chez les souris non traitées. Plusieurs études convergent sur l'hypothèse que les effets biologiques du laquinimod seraient principalement médiés par l'inhibition de la voie NF- κ B entraînant une diminution de l'activation des astrocytes et des cellules microgliales (*Haggiag et al. 2013*). Il existe également des études montrant un effet neuroprotecteur du laquinimod dans l'EAE, notamment en limitant la perte axonale (*Aharoni et al. 2012, Ruffini et al. 2013*).

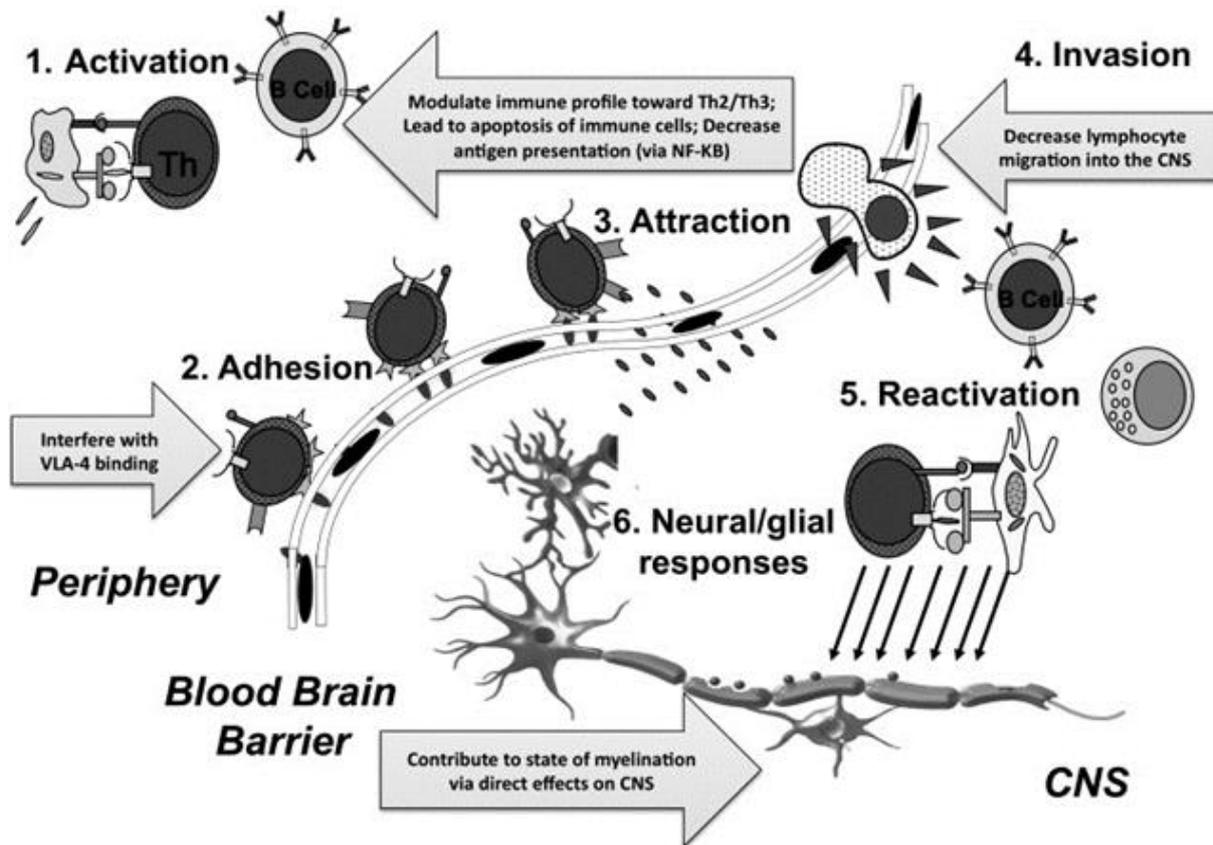


Figure 40. Mécanismes d'action potentiels du Laquinimod (D'après Giacomini et al. 2012)

Le laquinimod agirait en périphérie sur l'activation des LT et leur passage à travers la BHE, ainsi qu'au sein du SNC. Il favorisera la différenciation des LT naïfs en LTh2 et LTh3 (LTreg) anti-inflammatoire. Il inhibe le passage des LT à travers la BHE en interférant avec le récepteur VLA-4 du LT. Il aurait également un effet neuroprotecteur en favorisant la remyélinisation.

En résumé, le laquinimod agit comme protecteur contre la démyélinisation et la perte axonale et comme modulateur de l'activité inflammatoire des cellules périphériques T autoréactives (Vermersch ECTRIMS 2013).

Efficacité

Deux études de phase III versus placebo, ALLEGRO et BRAVO, ont été réalisées avec des doses de 0,6mg/jour chez des patients SEP-RR. L'objectif de ces essais cliniques de phase III est d'évaluer l'efficacité du traitement, en mesurant le nombre de rechutes, et l'innocuité de la molécule.

Etude ALLEGRO :

Dans cette étude portée sur deux ans, 1106 patients SEP-RR ont été inclus et randomisés afin de recevoir soit du laquinimod à la dose de 0.6mg/j soit un placebo. Le traitement par laquinimod a montré une modeste diminution du taux annualisé de poussées (critère d'évaluation principal) par rapport au placebo (0,30 dans le groupe du laquinimod vs 0,39 dans le groupe du placebo). On note également une réduction significative du risque de progression du handicap (EDSS) confirmé à trois mois (-36 % par rapport au groupe placebo), ainsi qu'une diminution du nombre moyen de nouvelles lésions T2 et de lésions rehaussées au gadolinium et d'atrophie cérébrale (*Pelletier 2012*). Etant donné des résultats montrant un effet limité sur le risque de poussée, contrastant avec un effet plus marqué sur le risque d'évolution du handicap, une deuxième étude de phase III a été réalisée, l'étude BRAVO.

Etude BRAVO :

Après l'étude ALLEGRO, l'étude de phase III BRAVO (1 331 SEP rémittentes et 3 bras, laquinimod 0,6 mg, IFN-bêta 30 µg/semaine ou placebo) a été réalisée sur 2 ans. Les caractéristiques des patients à l'inclusion étaient comparables, excepté pour les critères IRM avec un % de patients présentant des lésions Gd+ en T1 supérieur dans les bras laquinimod et IFN-bêta ainsi que pour le volume des lésions en T2. Les résultats montrent, sur la réduction du taux annualisé de rechutes (critère principal) après ajustement sur les données de l'IRM à l'inclusion (compte tenu des différences observées), une différence significative en faveur du laquinimod (réduction de 21 % vs placebo) (Figure 41).

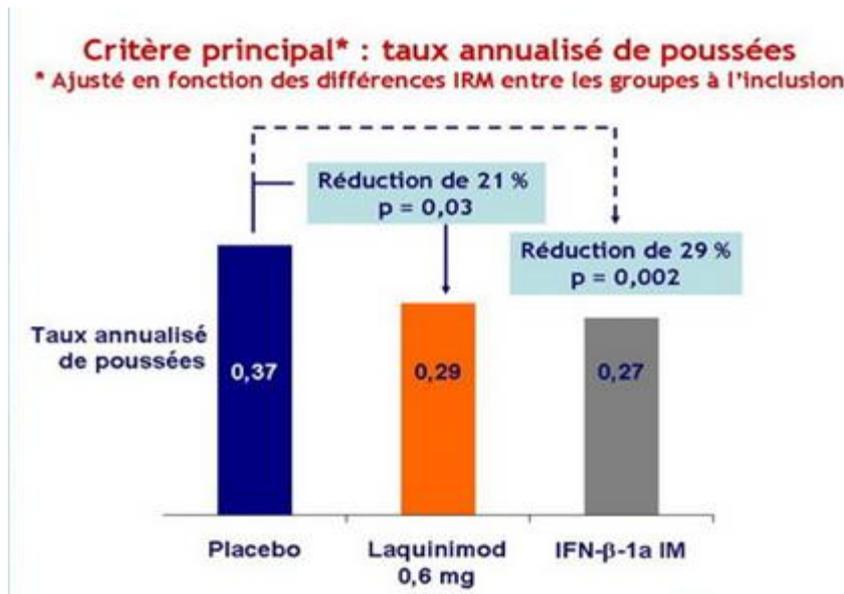


Figure 41. Taux annualisés de poussées du laquinimod lors de l'étude BRAVO versus placebo et IFN bêta-1a. (D'après Vermersch ECTRIMS 2013)

Comme dans l'étude ALLEGRO, le risque d'aggravation du handicap (évalué par l'EDSS et confirmé à 3 et 6 mois) est très significativement réduit dans le bras laquinimod (- 33,5 % vs placebo à 3 mois et - 40,6 % vs placebo à 6 mois) .

Enfin, le laquinimod a été généralement bien toléré au cours des études .On a noté cependant la survenue de céphalées et d'élévations transitoires des transaminases hépatiques chez certains patients.

Au total, les résultats de l'étude BRAVO retrouvent ceux de l'étude ALLEGRO, avec un impact plus grand sur la progression du handicap et la perte de volume cérébral ainsi q' un bon profil de tolérance pour ce médicament administrable par voie orale.

Une troisième étude de phase III, dénommé CONCERTO, est actuellement en cours chez des patients atteints de SEP-RR avec un groupe placebo. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance du produit à deux doses (0.6 et 1.2mg/jour) chez 1800 patients pendant deux ans. Le critère d'évaluation principal est la progression du handicap mesurée par l'EDSS. Les résultats sont attendus vers 2018 (*MS-SEP*). Une autre étude de phase II, dénommée ARPEGGIO, est en cours pour tester l'efficacité du laquinimod chez des patients atteints de SEP-PP, avec comme critère d'évaluation principal l'atrophie cérébrale analysée par IRM. Les résultats devraient être révélés en 2017 (*Bussinesswire 2014*).

Par ailleurs, la société TEVA a déposé une demande d'AMM du laquinimod en juillet 2012. Mais en mai 2014, l'Agence européenne des médicaments a rendu un avis défavorable pour la délivrance d'une AMM au laquinimod (Nerventra®) dans le traitement de la SEP-RR (EMA 2014).

En effet, l'agence européenne des médicaments (EMA) considère que l'efficacité du laquinimod sur le taux de rechutes annuel chez les patients atteints de SEP-RR à la dose proposée de 0,6 mg est faible. Même s'ils ont constaté que le laquinimod a un effet plus marquée sur la progression du handicap, ils demandent que cela soit confirmé, notamment par l'étude CONCERTO. De plus, l'EMA relève un profil de toxicité inquiétant (survenue de cancers après une exposition à long terme au médicament chez l'animal), notant qu'un risque similaire de cancer chez l'homme ne pouvait être exclu, étant donné que l'on ne connaît pas exactement le mécanisme d'action de laquinimod dans l'organisme. Des préoccupations ont aussi été émises au sujet du risque de tératogénicité et des mesures de prévention de la grossesse proposées par la société chez les femmes qui prendraient le médicament (EMA 2014).

2. Daclizumab

Le daclizumab est un agent expérimental en cours de développement clinique pour le traitement de la SEP, déjà indiqué sous le nom de Zenapax® dans la prophylaxie du rejet aigu d'organe chez les patients recevant une transplantation rénale allogénique de novo.

Mécanisme d'action

Comme son nom l'indique, il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé, dirigé contre la sous-unité alpha (CD25) du récepteur de l'interleukine 2 (Businesswire 2010). La sous-unité CD25 est fortement exprimée par les cellules immunitaires activées (les LT activés, les cellules NK, les cellules dendritiques activés, les macrophages activés et les oligodendrocytes). Le daclizumab fonctionnerait en inhibant sélectivement ce récepteur sur les LT activées sans entraîner de diminution générale des LT. Il augmenterait également l'activité des cellules NK qui peuvent réguler l'activité du système immunitaire en provoquant la lyse des LT (Gandey 2011).

Efficacité et tolérance

Une étude de phase IIb (SELECT), réalisée en double aveugle, a comparé l'effet du daclizumab (150 mg et 300 mg SC mensuel) versus placebo durant un an dans une population de 600 patients atteints de SEP-RR. Cette étude a montré une différence très significative en faveur du daclizumab notamment sur le taux de rechute annuel qui a été réduit de moitié par rapport au groupe placebo (diminution de 54% pour le groupe ayant reçu une dose de 150 mg et de 50 % pour le groupe ayant reçu une dose de 300 mg) (*Gandey 2011, Pelletier 2012*).

L'étude de phase III, baptisé DECIDE, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'administration mensuelle sous-cutanée de daclizumab en monothérapie par rapport à l'injection d'IFN bêta-1a (Avonex ®) sur deux à trois années de traitement. Cette étude a été réalisée sur 1 841 patients répartis en deux bras de traitement : IFN bêta-1a 30 µg une fois par semaine ou daclizumab 150 mg en SC toutes les 4 semaines. Les résultats de cette étude ont été publiés récemment, en septembre 2014 au congrès annuel d'ECTRIMS (*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*), conférence internationale annuelle consacrée à la recherche fondamentale et clinique sur la SEP. Les résultats favorables de l'étude SELECT furent confirmés. En effet, on a observé une diminution de 45% du taux annualisé de poussées dans le bras daclizumab, une réduction de 54% des nouvelles lésions T2 ainsi qu'une réduction de 27% de la progression du handicap à 6 mois de traitement (*Pelletier 2012, Madiou 2014*). Les principaux effets secondaires étaient représentés par des réactions cutanées au site d'injection, des dermatites, des infections, une augmentation des enzymes hépatiques (*Pelletier 2012, Kamm et al. 2014*).

3. Ocrelizumab

L'ocrelizumab est un nouvel anticorps monoclonal anti-CD20 totalement humanisé (épitope différent du rituximab). Les résultats de l'étude de phase II randomisée, comparant deux doses d'ocrelizumab (2 *300mg et 2_*1000 mg en deux injections IV tous les six mois durant un an) au placebo et à l'INF bêta-1a IM, a montré une efficacité significative des deux doses d'ocrelizumab par rapport au placebo concernant la réduction de nouvelles lésions rehaussées après injection de gadolinium (respectivement 89 % et 96 %) et du taux annualisé de poussées (supérieur à 60 %) (*Kappos et al. 2011, Pelletier 2012*).

Deux études de phase III (OPERA et ORATARIO), randomisée, en double-aveugle contre placebo, sont en cours actuellement afin d'évaluer l'efficacité de l'ocrelizumab dans la SEP-RR et la SEP-PP respectivement. Les résultats sont attendus fin 2015.

4. Ofatumumab

Tout comme le rituximab et l'ocrelizumab, l'ofatumumab se lie à CD20, une protéine qui est exprimée à la surface des LB, et entraîne ainsi la mort de ces cellules. Cela dit, il se distingue de ces deux autres anticorps par le fait qu'il ne se fixe pas sur le même site de liaison qu'eux et qu'il se lie plus fortement à CD20, ce qui lui permet d'agir plus longtemps.

Pour l'instant, l'ofatumumab est utilisé pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.

Le Dr Sorensen et ses collaborateurs ont réalisé une étude de phase II en vue de comparer les effets de deux perfusions d'ofatumumab (à 100, à 300 ou à 700 mg) administrées à deux semaines d'intervalle à ceux de perfusions de placebo. Le traitement par l'ofatumumab a été associé à une réduction significative du nombre de LB. Au final, les trois doses à l'étude ont réduit le nombre de lésions cumulatives, le nombre total de lésions, ainsi que le nombre de nouvelles lésions et de lésions ayant augmenté de volume en T2 (*Soelberg et al. 2010, Société canadienne SEP*).

5. Interférons bêta-1a pégylé

Un IFN bêta pégylé est un IFN auquel on a ajouté des chaînes de polyéthylène glycol afin de modifier sa pharmacocinétique permettant d'augmenter sa demi-vie et donc d'espacer les injections. Une étude de phase III, dénommée ADVANCE, a été menée afin d'évaluer les effets de l'IFN bêta-1a pégylé administré à raison d'une injection toutes les deux ou quatre semaines chez des patients atteints de SEP-RR (*Calabresi et al. 2014*). Lors de cette étude, on a observé une réduction de 36% du taux annualisé de poussées lorsqu'il a été administré toutes les deux semaines et de 28 % lorsqu'il a été administré toutes les quatre semaines, comparativement au placebo. De plus, l'IFN beta pégylé a permis une diminution de 67% du nombre de nouvelles lésions lorsqu'il était administré toutes les deux semaines et de 28 % lorsqu'il était administré toutes les quatre semaines. Le risque de progression du handicap,

évalué par l'EDSS, a également été réduit de 38% dans les deux groupes par rapport au placebo. Le choix a été fait sur l'administration bimensuelle. Les effets indésirables ont été similaires à ceux des IFN bêta-1a non pégylés (*Société canadienne SEP, Calabresi et al. 2014*).

6. L'anticorps GNBAC1

L'anticorps GNBAC1 est un anticorps monoclonal humanisé qui cible la protéine d'enveloppe du rétrovirus MSRV (MSRV-Env). Il a été démontré que cette protéine avait des propriétés pro-inflammatoires et qu'elle empêchait la remyélinisation en inhibant la différenciation des précurseurs d'oligodendrocytes (*Rolland et al. 2006*) (Figure 42). (*cf. partie « III.2.2 Hypothèse rétrovirale »*).

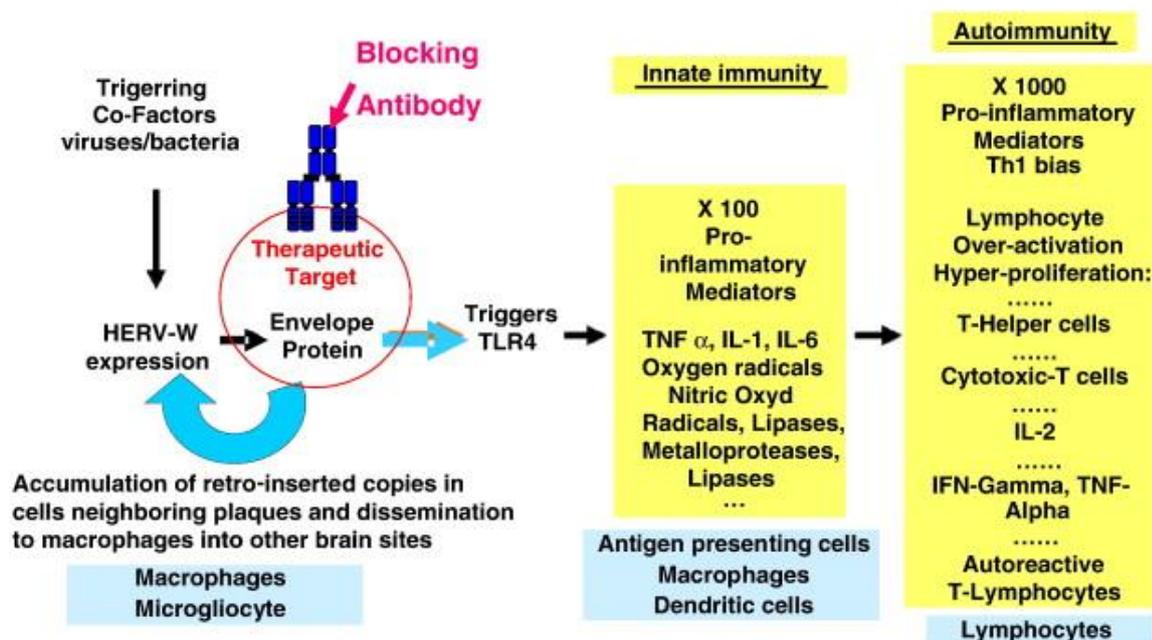


Figure 42. Représentation de la cible thérapeutique de l'anticorps GnbAC1 : la protéine de l'enveloppe du rétrovirus HERV-W (D'après Perron et al. 2009)

Un épisode infectieux provenant d'un virus ou d'une bactérie entraînerait la transactivation du rétrovirus endogène HERV-W avec l'expression de sa protéine d'enveloppe immunostimulatrice. En effet, il a été observé que cette protéine induit une cascade inflammatoire via le récepteur de l'immunité innée TLR-4. L'anticorps GnbAC1 a ainsi été développé pour se fixer sur cette protéine d'enveloppe et par conséquent bloquer cette cascade inflammatoire.

Les premiers résultats positifs de l'étude de phase IIa, réalisée par le laboratoire suisse GeNeuro, ont été publiés en novembre 2014 : ils ont montré l'innocuité et la bonne tolérance

de l'anticorps, confirmant les résultats de l'étude de phase I, ainsi qu'une stabilisation des lésions cérébrales visibles à l'IRM chez 9 des 10 patients atteints de formes progressives inclus dans l'étude (*Derfuss et al. 2014*). L'essai de Phase IIb sera un essai international dans plusieurs dizaines de centres. Il débutera en 2015 sur 200 à 250 patients et les résultats sont attendus pour fin 2017 (*AFP 2014*).

Ainsi, un grand espoir est fondé sur cet anticorps qui semble être un traitement potentiel dans les formes progressives de la maladie. Les résultats des prochains essais cliniques sont très attendus.

7. Simvastatine

La simvastatine est un hypocholestérolémiant, généralement utilisé dans les traitements de l'hypercholestérolémie et dans la prévention des maladies cardiovasculaires.

Une étude de phase II, MS-STAT, a comparé les effets de l'administration d'une forte dose de simvastatine (80mg/jour) chez des personnes atteintes de SEP-SP sur une période de deux ans par rapport au placebo (*Chataway et al. 2014*). On a observé une réduction significative de l'atrophie cérébrale, un ralentissement de la progression du handicap, mesurée par l'EDSS. La simvastatine a par ailleurs été bien tolérée. Les résultats de cet essai de phase II montrent que la simvastatine a un bon profil d'innocuité et des effets positifs sur l'atrophie cérébrale et l'incapacité chez les personnes présentant une forme progressive secondaire de SEP. Ces résultats sont encourageants et justifient la mise en place d'études de phase III sur l'innocuité, l'efficacité et les effets à long terme de la simvastatine (*Société canadienne SEP, Chataway et al. 2014*).

8. Vitamine D et syndrome clinique isolé

Deux principales études ont été réalisées dans le but d'évaluer l'effet préventif d'une supplémentation en vitamine D3 (cholécalférol) dans la conversion d'un SCI en SEP cliniquement définie. Dans la première étude de 2012, 30 participants ayant eu une névrite optique ont été randomisés en deux groupes de 15 personnes : un groupe recevant 50000 UI de vitamine D3 par semaine (environ 7000UI/jour) et l'autre du placebo sur une période de 12 mois. Durant les 12 mois, aucun patient traité par la vitamine D n'a fait une deuxième

poussée, alors que dans le groupe placebo, 5 patients ont évolué en SEP cliniquement définie. De plus, le nombre de nouvelles lésions hyperintenses en T2 et lésions prenant le gadolinium étaient significativement plus faible chez les patients traités par la vitamine D que chez le groupe placebo (*Derakhshandi et al.2013*).

Ces résultats encourageants ont conduit à la réalisation d'une étude de plus grande envergure ; l'étude D-LAY-MS. Cette deuxième étude est actuellement en cours. Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique randomisée en double-aveugle contre placebo, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité d'un traitement par vitamine D dans le retardement de l'évolution d'un SCI en SEP. Environ 300 patients ayant eu un SCI, seront inclus dans cette étude pour recevoir soit 100000 UI de vitamine D tous les 14 jours (environ 7000 UI/jour), soit un placebo tous les 14 jours sur une période de deux ans. Les résultats de cette étude sont attendus en juin 2017 (*Clinicaltrials 2015*).

Stratégies de remyélinisation et de neuroprotection

9. La Remyélinisation

Dans le SNC, la démyélinisation des axones a la particularité, au sein de la SEP, d'être suivie d'un processus de régénération particulièrement efficace, durant lequel les axones sont réinvestis par de nouvelles gaines de myéline. Ce processus appelé remyélinisation permet la restauration de l'architecture et de la fonction du tissu lésé. Les cellules responsables de la remyélinisation sont principalement les précurseurs d'oligodendrocytes (*Roulois et l. 2007*). Une capacité endogène de remyélinisation existe chez les personnes atteintes de SEP. Ceci signifie que leur propre organisme est capable de se mobiliser pour reconstruire la gaine de myéline abîmée. Ces capacités de récupération sont plus ou moins importantes en fonction de chaque individu et du stade de la maladie. Les précurseurs d'oligodendrocytes, cellules souches capables de reformer une gaine de myéline, sont présents chez la majorité des personnes atteintes de SEP mais elles semblent être inhibées par l'environnement inflammatoire, ce qui les empêche de se différencier et entrave le processus de remyélinisation. Plusieurs études cliniques relatives aux processus de remyélinisation sont actuellement en cours (*Dion 2014*).

L'induction d'une remyélinisation permet de restaurer une conduction nerveuse satisfaisante, mais est aussi un moyen très efficace de protéger les neurones (neuroprotection) de la

neurodégénérescence. Deux principales stratégies de remyélinisation sont actuellement à l'étude: la stimulation des capacités de remyélinisation endogène et l'induction d'une remyélinisation par voie exogène (*Papeix et al. AAIHP*).

9.1 Remyélinisation endogène

Il s'agit d'amplifier les capacités de réparation spontanée de la myéline, naturellement insuffisantes. Plusieurs familles de facteurs de croissance agissant sur la prolifération, la survie ou la maturation des cellules myélinisantes ont été identifiées mais se heurtent à des difficultés d'utilisation chez l'homme. Une autre possibilité serait d'utiliser des inhibiteurs de Lingo-1, molécule inhibitrice de la formation de myéline exprimée dans les lésions, cette voie est actuellement en phase II de recherche clinique (*Papeix et al. AAIHP*).

9.1.1 Anti-lingo 1, anticorps monoclonal humanisé

LINGO-1 est une protéine transmembranaire exprimée par les cellules précurseurs d'oligodendrocytes et les axones dans le SNC. In vitro et in vivo, LINGO-1 inhibe la myélinisation; la survie des neurones, la régénération des axones et la différenciation des oligodendrocytes. En inhibant LINGO-1, l'anticorps anti-LINGO-1 favorise la neuroprotection et la remyélinisation chez les personnes atteintes de SEP. Des stratégies expérimentales de stimulation de la myélinisation par inhibition de LINGO-1 sont en cours de développement. Cet anticorps fait actuellement l'objet d'études cliniques de phase II baptisées RENEW et SYNERGY (*Mi et al. 2005, Mi et al. 2007*).

Etude RENEW (*Cadavid et al. 2015*)

L'étude RENEW, randomisée en double-aveugle, est terminée. Elle avait pour but d'évaluer les effets de l'anti-LINGO-1 chez des patients traités à la suite d'un premier épisode de névrite optique. Cet essai a été mené auprès de 82 témoins rattachés à 33 centres répartis en Europe, au Canada et en Australie et ayant reçu, à intervalles de quatre semaines, une série de six perfusions intraveineuses d'anti-LINGO-1 ou un placebo. On a observé une amélioration de 34% des capacités du nerf optique après l'administration de l'anti-LINGO-1 à 6 mois, amélioration déterminée par la mesure du temps de transmission d'un signal de la rétine au

cortex visuel (potentiels évoqués visuels) comparativement au groupe placebo. A 8 mois, ces valeurs ont encore progressé puisqu'elles sont passées à 9,13 millisecondes soit une augmentation de 41 % par rapport au placebo. Bien qu'aucune amélioration concernant les objectifs secondaires (changements relatifs à la vision et épaisseur des couches de la rétine) n'ait été notée, ces résultats sont encourageants et suggèrent que l'anti-LINGO-1 serait capable de favoriser la remyélinisation et peut être de traiter la NORB. Les recherches doivent néanmoins se poursuivre afin de confirmer ces résultats et de déterminer l'impact de l'anti-LINGO-1 à stimuler la remyélinisation et à favoriser la neuroprotection (*Société canadienne SEP, Cadavid et al. 2015*).

Etude SYNERGY

La deuxième étude de phase II, baptisée SYNERGY, est en cours et porte davantage sur la SEP. Elle a pour but de déterminer la posologie idéale de l'anti-LINGO-1. Les personnes incluses dans cette étude sont atteintes de SEP-RR ou SP et sont randomisées pour recevoir soit des perfusions IV d'anti-LINGO-1 à des doses variables associées à une injection IM par semaine d'IFN bêta-1a, soit un placebo associé à l'IFN bêta-1a. Les résultats de cette étude devraient être publiés en 2016 (*Société canadienne SEP, Cadavid et al. 2014*).

9.1.2 Molécules PSA-NCAM

Les études sur le recrutement, la différenciation et la multiplication des cellules de la lignée oligodendrocytaire sont des voies prometteuses, avec des travaux en cours sur des molécules d'adhésion comme PSA-NCAM ou sur les sémaphorines (*Vermersch 2013*).

Une étude a montré que la molécule d'adhésion PSA-NCAM (forme polysialylée de la molécule d'adhérence NCAM, neural cell adhesion molecule) exprimée à la surface de l'axone, avait un rôle de régulateur négatif de la myélinisation. En effet, ils ont observé qu'après blocage des molécules PSA-NCAM, il y avait une augmentation des fibres myélinisées, et que leur expression disparaissait lors de la myélinisation. Il fut également constaté PSA-NCAM était réexprimée à la surface de certains axones démyélinisés dans les lésions de SEP, suggérant ainsi que cette molécule pouvait être un des facteurs inhibiteur de la remyélinisation au cours de la SEP. Ces résultats prouvent donc le rôle négatif des molécules

PSA-NCAM sur la myélinisation et qu'elles peuvent être la cible de nouveaux traitements favorisant la remyélinisation. (*Charles et al. 2002, Lubetzki 2008*).

9.1.3 Mobilisation des cellules souches neurales endogènes

Un des moyens possibles pour lutter contre la démyélinisation consisterait à mobiliser les cellules souches neurales présentes dans certaines régions du système nerveux vers les lésions de SEP et à favoriser leur transformation en oligodendrocytes capables de produire de la myéline. Les recherches sur l'animal reposent actuellement sur deux techniques : stimuler les cellules souches neurales endogènes par un médicament ou greffer de nouvelles cellules neurales dans le cerveau (remyélinisation exogène), l'objectif étant de recréer des oligodendrocytes producteurs de myéline dans les lésions. Mais cette dernière technique s'avère plus difficile à mettre en œuvre car elle nécessiterait au préalable de produire en laboratoire de nouvelles cellules, notamment à partir de cellules souches embryonnaires et ensuite de guider ces cellules vers les lésions. Des molécules de guidage ont été identifiées par les chercheurs, notamment les sémaphorines, qui contrôlent la migration des cellules précurseurs d'oligodendrocytes au cours du développement (*Lubetzki 2008, Papeix 2011, Zalc 2014*).

9.2 Remyélinisation exogène

L'autre stratégie est la greffe de cellules potentiellement myélinisantes. Ce type d'approche se heurte bien-sûr à des problèmes techniques, de faisabilité, de disponibilité et de contrôle des cellules greffées (risque de tumeur). Une approche séduisante serait d'utiliser des cellules issues de la moelle osseuse (cellules souches mésenchymateuses) injectée par voie systémique. Cette approche, qui fait l'objet de plusieurs essais cliniques actuellement, aurait cependant principalement la propriété d'induire une immunomodulation et une possible remyélinisation (*Papeix et al. 2010*).

9.2.1 Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

.Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont des cellules souches adultes, présentes dans la moelle osseuse et le sang. Elles sont capables de produire toutes les cellules présentes

dans le sang et le système immunitaire. Elles peuvent être obtenues à partir de la moelle osseuse ou après mobilisation du sang périphérique par facteurs de croissance hématopoïétiques. Les CSH ainsi obtenues sont congelées et conservées. Le patient peut ensuite subir une thérapie myéloablative et une immunosuppression intensive semblables à celles du conditionnement utilisé pour les leucémies. Les CSH sont ensuite réinjectées au patient dans le but de restaurer les systèmes hématopoïétiques et immuns. L'injection de ce type de cellules consiste en quelque sorte à faire un « reset » du système immunitaire. Le but de la procédure est donc de procurer au patient un système immunitaire entièrement renouvelé et sain qui ne prendra plus la myéline pour cible (*Créange et al. 2008*).

Le 20 janvier 2015, une étude américaine a été publiée dans la revue JAMA, montrant des résultats encourageant dans le traitement de la SEP par des injections de cellules souches hématopoïétiques (*Burt et al. 2015*). L'expérience avait déjà été réalisée en 2009, où la transplantation de cellules souches à conditionnement non myéloablatif était associée à une chimiothérapie moins agressive n'entraînant pas la destruction totale des cellules de la moelle osseuse (*Burt et al. 2009*). Sur 21 patients, 17 ont observé une amélioration clinique et 16 ont pu constater la disparition des poussées après trois ans. Cinq participants ont eu une poussée, suivie cependant d'une rémission totale dans chaque cas. Ces résultats encourageant ont été confirmés par cette étude américaine réalisée sur 145 patients. Les chercheurs ont observé qu'après deux ans de traitement par injection de cellules souches hématopoïétiques, les symptômes d'une majorité de patient atteints de SEP-RR avaient significativement régressé (aucun résultat n'a été observé pour les formes progressives de SEP). Sur des échelles de mesure à vingt degrés permettant d'estimer l'évolution du handicap, ces malades sont en moyenne descendus de deux niveaux, ce qui se traduit, par exemple, par le passage d'une situation où le patient a besoin d'une aide (cane béquille) pour parcourir 100 mètres sans halte, à la possibilité de parcourir 200 mètres sans aide ni halte (*Burt et al. 2015*). Les chercheurs se veulent toutefois être très prudents car l'étude a été conduite dans un seul établissement, avec des patients de profils très différents et les bénéfices propres de la greffe de cellule (par rapport au traitement immunosuppresseur seul) n'ont pas non plus été évalués, étant donné que les expériences ont été réalisées sans groupe témoin. Ces résultats restent donc à confirmer par des études randomisées et contrôlées.

Plusieurs essais cliniques contrôlés de transplantation de CSHA dans le traitement de la SEP

sont en cours actuellement. On peut citer notamment le projet ASTIMS une étude contrôlée de phase II visant à comparer l'efficacité des CSHA et de la mitoxantrone dans le traitement de la SEP à évolution rapide (*Mancardi et al. 2015*). Cette étude portée sur quatre ans, avait inclus 21 patients italiens et espagnols atteints de SEP-RR ou SP. Les patients ont tous subi une immunosuppression intensive suivie soit d'un traitement par mitoxantrone 20 mg soit d'une transplantation autologue de CSH tous les mois pendant 6 mois. Comparée à la mitoxantrone, l'autogreffe a permis une réduction significative de 79% du nombre de nouvelles lésions T2. Le taux annuel de rechute a également été plus bas chez les patients traités par CSH mais on n'a pas noté de différence significative en termes de progression du handicap entre les deux groupes. Ces résultats positifs prévoient ainsi un avenir prometteur dans le traitement par autogreffe de CSH (*Gensicke et al. 2009, Mancardi et al. 2015, MS-UK 2015*).

9.2.2 Greffe de cellules souches mésoenchymateuses autologues

Les cellules souches mésoenchymateuses (CSM) sont des cellules souches adultes multipotentes, c'est-à-dire qu'elles peuvent produire plusieurs types de cellules spécialisées du corps, mais pas tous les types. Elles sont notamment présentes dans la moelle osseuse, le tissu osseux, le tissu musculaire et le tissu adipeux. Des recherches ont suggéré qu'elles pouvaient également se différencier en cellule nerveuse. Les CSM sont actuellement testées dans la SEP. On pense qu'elles seraient capables d'induire une immunomodulation et de stimuler les mécanismes endogènes de réparation (remyélinisation) (*ARSEP 2010, Sanz Noguès et al. 2012*). En effet, des chercheurs suggèrent que les CSM pourraient « rééduquer » les cellules immunitaires pour qu'elles n'attaquent pas les cellules nerveuses ou qu'elles pourraient stimuler la réparation de la myéline (*Keith 2012*).

Favoriser la remyélinisation est un objectif majeur dans la SEP, dans la mesure où cette remyélinisation, outre la restauration de la conduction nerveuse rapide, représente probablement l'un des moyens les plus efficaces pour protéger l'axone de la neuro-dégénérescence secondaire.

9.2.3 MD1003 (biotine à fortes doses)

Le MD1003 est une préparation de biotine à fortes doses (vitamine H). Le MD1003 agirait en favorisant la remyélinisation et en augmentant l'apport d'énergie nécessaire à la conduction nerveuse. Il favorise l'activité de l'acétyl-coA carboxylase, enzyme à l'origine de la biosynthèse d'acides gras nécessaires à la synthèse de la myéline, et il active le cycle de Krebs permettant l'augmentation de la synthèse d'ATP dans les axones démyélinisés.

Les résultats d'une étude pivot de phase III randomisée en double aveugle contre placebo, nommée MS-SPI, testant l'efficacité du MD1003 dans les formes progressives de SEP, viennent d'être présentés lors de la session de l'Académie Américaine de Neurologie (AAN) en avril 2015.

Cette étude a inclus 154 personnes souffrant de SEP-SP et de SEP-PP avec un EDSS compris entre 4.5 et 7. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients présentant une amélioration (diminution du score EDSS d'au moins 1 point pour un EDSS de base inférieure à 5.5 et d'au moins 0.5 point pour un EDSS de base supérieure à 6) à 9 mois et confirmée à 12 mois. L'amélioration était également définie comme un progrès de 20% du score TX25 (test mesurant la vitesse de marche sur une distance d'environ 8 mètres). Les résultats ont révélés une amélioration chez 12,6% des patients traités par le MD1003 alors qu'aucun patient du groupe placebo n'a eu d'amélioration (0%). Ces résultats sont très encourageants, ils suggèrent que le MD1003 pourrait constituer un nouveau traitement majeur pour les patients atteints de SEP progressives (*Société canadienne SEP, Tourbah 2015*).

10. La neuroprotection

Mais il arrive que la myéline ne puisse être régénérée, entraînant ainsi la détérioration des axones démyélinisés. La protection des neurones est par conséquent cruciale car elle pourrait éviter que des formes rémittentes évoluent en formes progressives. La neuroprotection s'impose alors comme une thérapeutique ultime dans la prise en charge de la SEP permettant de préserver l'intégrité des axones et d'empêcher sa dégénérescence.

Les IFN-bêta et l'acétate de glatiramère pourraient avoir des propriétés neuro-protectrices médiées par la libération de facteurs neurotrophiques, notamment le NGF (neuro growth factor), par les lymphocytes mais la réalité clinique de cet effet reste incertaine (*Lubetzki 2006*).

De multiples autres pistes thérapeutiques se développent, ciblant entre autres les mitochondries, la libération de monoxyde d'azote, le métabolisme du glutamate, sont actuellement à l'étude. Très récemment, les résultats préliminaires obtenus avec un inhibiteur des phosphodiésterases, l'ibudilast, ont illustré la possibilité d'obtenir un effet protecteur indépendant d'un effet anti-inflammatoire : dans cette étude, le traitement n'a pas réduit significativement l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM mais a induit une réduction significative de la progression de l'atrophie (*Papeix et al. AAIHP*).

10.1 L'amiloride, l'ibudilast et le riluzole

L'étude MS-SMART (Multiple Sclerosis-Secondary Progressive Multi-Arm Randomisation Trial) est une étude de phase II basée au Royaume-Uni, qui a pour but d'évaluer l'efficacité de plusieurs molécules dans le traitement des formes progressives de SEP, notamment l'amiloride, l'ibudilast et le riluzole (Tableau 10). L'étude a pour objectif principal de comparer ces médicaments à un placebo quant à leur capacité à ralentir le processus d'atrophie cérébrale chez les personnes atteintes de SEP-SP (*Société canadienne SEP*).

Intervention	Current main clinical application and mechanism of action
Ibudilast	Anti-inflammatory use in asthma: non-selective phosphodiesterase (PDE 3,4,10,11) inhibitor and macrophage Migration Inhibitor Factor (MIF) inhibitor.
Riluzole	MND/ALS: glutamate release inhibitor/inactivation of voltage-dependent sodium channels.
Amiloride	Diuretic: acid sensing ion channel blocker.
Pirfenidone	Pulmonary fibrosis: antagonises synthesis of TGF-beta & TNF-alpha; antifibrotic/anti-inflammatory activity.
Fluoxetine	Antidepressant: selective serotonin reuptake inhibitor.
Oxcarbazepine	Anticonvulsant: voltage sensitive sodium channel blocker.
PUFA class (Linoleic Acid, Lipoic acid; Omega-3 fatty acid, Max EPA oil)	None / dietary supplements: mechanism of action unclear.

PUFA = polyunsaturated fatty acids. MND/ALS = motor neurone disease / amyotrophic lateral sclerosis.

doi:10.1371/journal.pone.0117705.t005

Tableau 10. Liste des candidats retenus pour les essais cliniques au cours de l'étude MS-SMART (*Vesterinen et al. 2015*).

Après examen des essais cliniques et pré-cliniques, sept molécules ont été sélectionnées comme candidates à l'évaluation clinique dans le traitement des formes progressives de SEP au cours de l'étude MS-SMART

L'amiloride est un diurétique épargneur de potassium, utilisé dans le traitement de l'hypertension. Les chercheurs ont émis l'hypothèse que l'amiloride pourrait exercer des effets neuroprotecteurs chez les personnes atteintes de SEP en réduisant la quantité d'ions sodium et calcium qui provoquent des lésions axonales. Une étude menée auprès de 14 personnes a montré une diminution de l'atrophie cérébrale par rapport à ce qui avait été observé avant l'instauration du traitement (*Arun et al. 2013*). Mais étant donné la faible population de l'étude, ces résultats devront être confirmés par d'autres études de plus grande envergure.

L'ibudilast est un inhibiteur de la phosphodiesterase, utilisé au Japon dans le traitement de l'asthme. Il aurait des propriétés anti-inflammatoires, en réduisant le nombre de cellules immunitaires auto-réactives impliquées dans la physiopathologie de la SEP. De plus, une étude publiée en 2010 a montré que l'ibudilast était capable de ralentir l'atrophie cérébrale chez les patients atteints de SEP-RR et de SEP-SP avec *rechutes* (*Barkhof F et al. 2010*) (Figure 43).

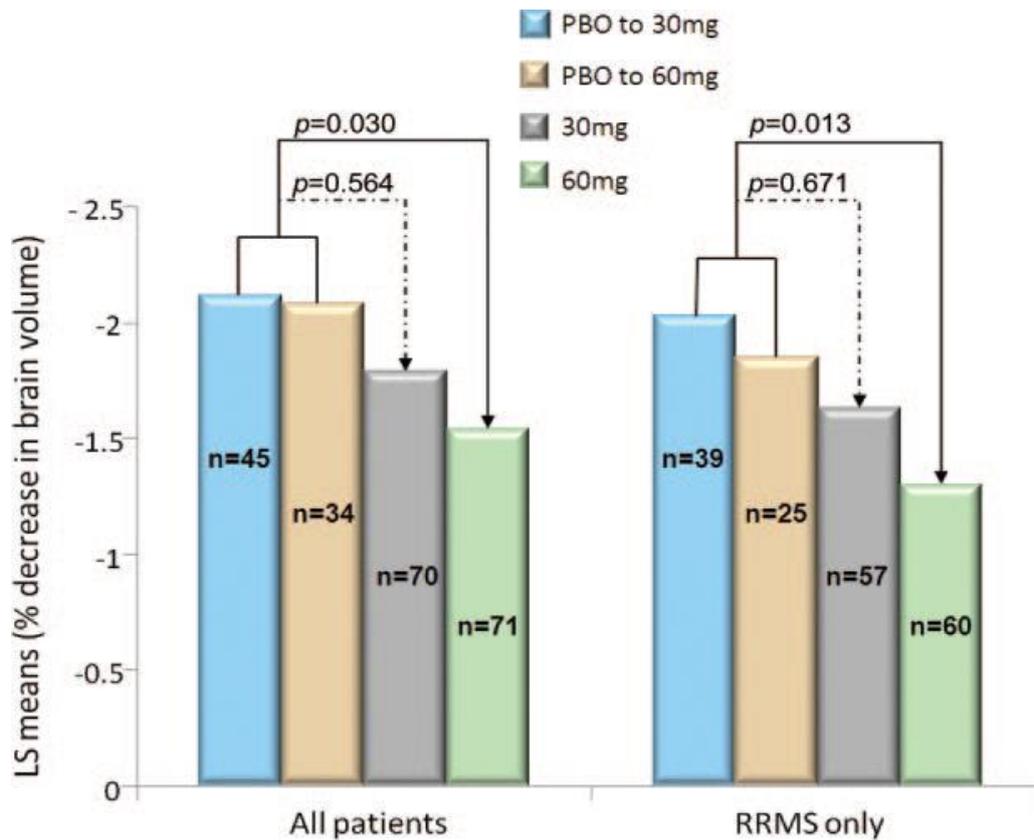


Figure 43. Effets de l'ibudilast sur la diminution du volume cérébrale au cours des deux ans de l'étude (Barkhof F et al. 2010)

Les patients étaient répartis en 4 groupes :

- en bleu : patients recevant un placebo pendant la première année puis 30 mg/j d'ibudilast la deuxième année.
- en beige : patients recevant un placebo pendant la première année puis 60mg/j d'ibudilast la deuxième année
- en gris : patients traités par 30mg/j d'ibudilast pendant deux ans
- en vert : patients traités par 60 mg/j d'ibudilast pendant les deux ans de l'étude.

Le riluzole (Rilutek) est un antiglutamate destiné actuellement au traitement de la maladie du motoneurone (sclérose latérale amyotrophique). La libération excessive de glutamate peut être à l'origine des lésions neuronales. En inhibant la libération de glutamate, le riluzole pourrait prévenir la formation de ces lésions. Mais une étude de petite envergure n'a pas montré de résultats encourageants sur les effets neuroprotecteurs de ce médicament. D'autres études doivent donc être réalisées.

10.2 Fumarate de quétiapine

Le fumarate de quétiapine est un antipsychotique utilisé dans le traitement de la schizophrénie et des troubles bipolaires. Or, des études récentes sur des modèles de démyélinisation induits chez des souris (EAE, démyélinisation induit par cuprizone ou par ischémie cérébrale), ont révélé que la quétiapine possédait des capacités de neuroprotection, d'immunomodulation et de remyélinisation. Le fumarate de quétiapine favoriserait la réparation de la myéline en stimulant la prolifération et le développement des oligodendrocytes, cellules responsables de la remyélinisation. En plus de son action neuroprotective, immunomodulatrice et remyélinisante, il semble être également efficace pour traiter les symptômes tels que la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil, présents dans la SEP (*Zhornitsky et al. 2013*).

XI. Stratégies thérapeutiques

1. Prise en charge de la SEP-RR

En 1^{ere} intention :

- Interférons bêta-1a (Avonex®, Rebif®)
- ou Interférons bêta-1b (Betaferon ®, Extavia ®)
- ou Acétate de glatiramère (Copaxone®)

En 2^{nde} intention :

- Teriflunomide (Aubagio®)
- ou Diméthylfumarate (Tecfidera®)

2. Prise en charge des formes très actives de SEP-RR

- Natalizumab (Tysabri®)
- ou Alemtuzumab (Lemtrada®)
- ou Fingolimod (Gilenya®)
- Mitoxantrone

3. Prise en charge des SEP-SP et PP:

- Mitoxantrone (aggravation EDSS et prise de contraste à l'IRM)
- Cyclophosphamide (hors AMM)
- ou Methotrexate(hors AMM)
- ou Cellcept (hors AMM)

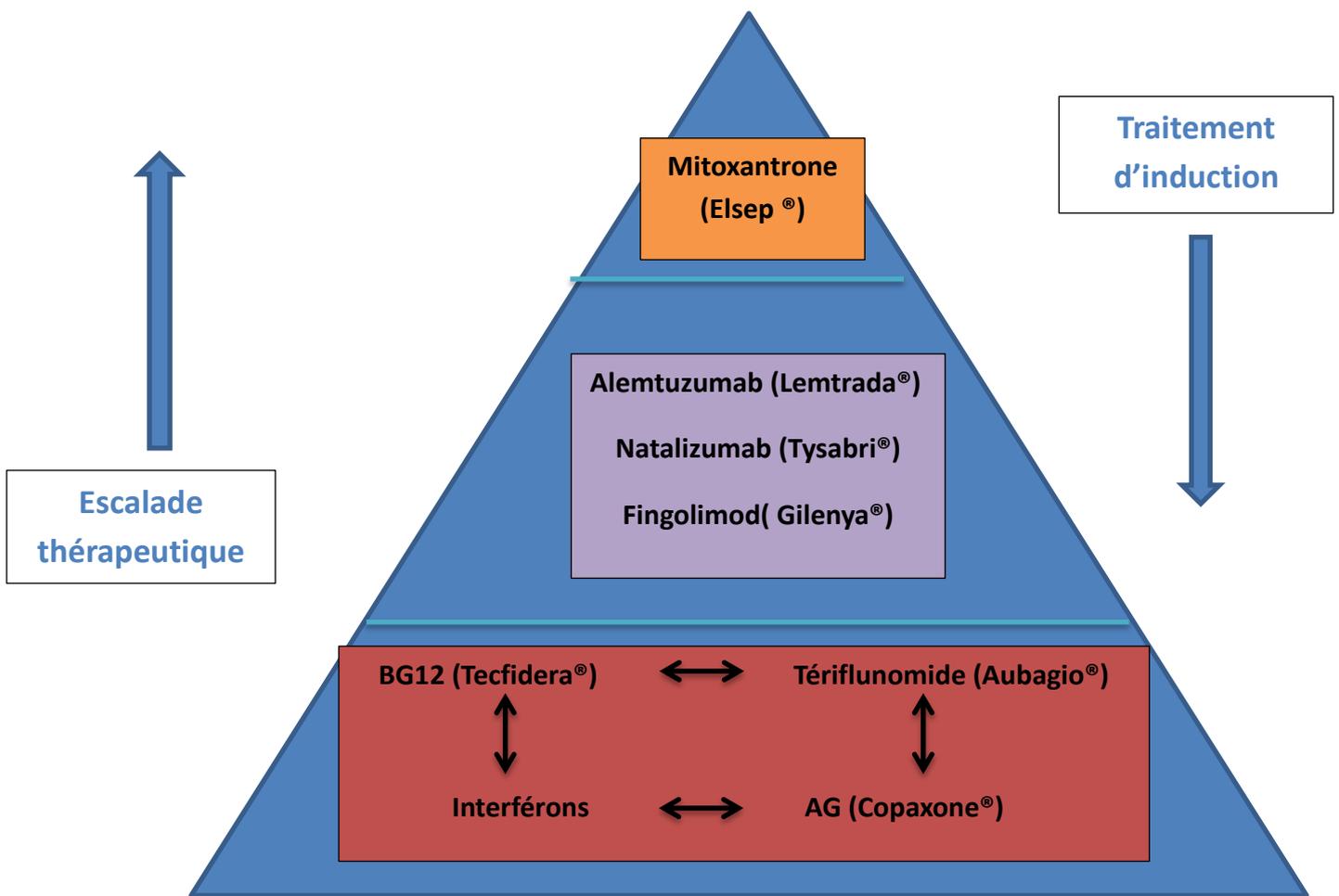


Figure 44. Schéma thérapeutique en 2015
 (AG : acétate de glatiramère)

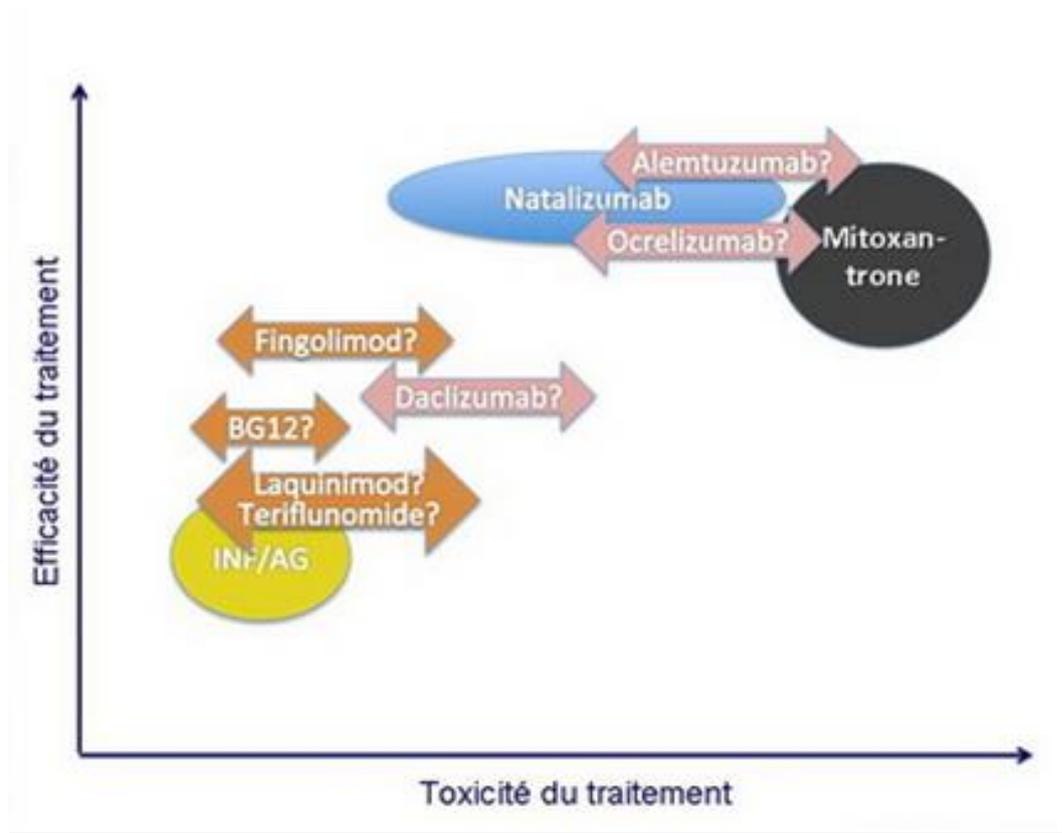


Figure 45. Classification des traitements actuels et futurs en fonction de leur efficacité et de leur toxicité (D'après Kappos et al. 2011)

XII. Traitements symptomatiques

La prise en charge de la maladie se ne limite pas aux traitements de fond. Le traitement des symptômes et l'accompagnement psycho-social sont également indispensables.

1. Traitement de la spasticité

La spasticité correspond à une exagération du tonus musculaire décrite par les patients comme des contractures, des spasmes, ou une sensation de raideur globale des membres inférieurs.

Elle est retrouvée chez près de 90% des patients atteints de SEP (*Lebrun 2001*).

La rééducation et la kinésithérapie est indispensable dans la prise en charge de la spasticité, auxquels sont associés la prise de médicaments antispastiques.

Le baclofène (Liorésal®) analogue structurel de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), et le dantrolène (Dantrium®), myorelaxant, sont les médicaments les plus utilisés. Ils doivent être prescrits de façon progressive afin de ne pas aggraver le handicap par une baisse trop importante du tonus (*Lebrun 2001*).

En ce qui concerne le traitement par dantrolène, il doit être débuté par une dose de 25mg/j en 2 ou 3 prises/j, en augmentant progressivement par fractions de 25mg sans dépasser 400mg/j. Il entraîne généralement des vertiges, nausées, surtout au début du traitement. Le bilan hépatique doit être régulièrement surveillé avec le dantrolène en raison de son risque d'hépatotoxicité surtout à fortes doses (300- 400mg/j) (*Lebrun 2001, VIDAL*).

Le baclofène, quant à lui, doit être débuté par une prise de 15mg/j puis la dose sera augmentée progressivement jusqu'à atteindre la dose optimale généralement située entre 30 et 80mg/j (*VIDAL*). Les principaux effets indésirables sont la sédation, somnolence, des vertiges et céphalées. Par son mécanisme d'action, le baclofène peut également abaisser le seuil épiléptogène et entraîner des crises d'épilepsies en particulier chez les personnes épileptiques (*Lebrun 2001, VIDAL*). L'efficacité de la tizanidine (Sirdalud®) a été établie versus placebo dans la SEP. Ce produit qui est un agoniste alpha 2-adrénergique central n'est pas commercialisé en France mais bénéficie d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Il est indiqué en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements antispastiques (*Grimaud et al. 1999, Lebrun 2001, Bussel et al. 2001*).

Les benzodiazépines comme le Valium ®, sont parfois utilisés hors AMM pour lutter contre la spasticité mais compte tenu de leur effet sédatif, cette thérapeutique est généralement abandonnée. L'injection locale répétée de toxine botulique au niveau des muscles spastiques peut être une solution en cas de spasticité sévère localisée à peu de muscles. La durée de l'effet va de 12 à 16 semaines (*Grimaud et al. 1999, Ouallet et al. 2004, Zéphir 2015*).

Un médicament a récemment obtenu, en octobre 2014, une AMM dans le traitement de la spasticité. Il s'agit du Sativex® (Delta-9-tétrahydrocannabinol /cannabidiol), un mélange de deux cannabinoïdes, présenté sous forme de spray buccal. Il est indiqué dans le traitement de spasticité modérée à sévère due à une SEP chez des patients adultes n'ayant pas suffisamment répondu à d'autres traitements antispastiques et chez qui une amélioration cliniquement significative de ces symptômes a été démontrée pendant un traitement initial. Il doit être associé au traitement antispastique déjà en cours (*HAS Sativex 2014*).

L'administration intrathécale de baclofène ou les interventions chirurgicales (ténotomies : section d'un tendon; rhizotomie : section des racines nerveuses) seront proposées dans des cas de spasticités sévères (*Lebrun 2001, Bussel et al. 2001, Zéphir 2015*).

2. Traitements de la fatigue

La fatigue est une source majeure de handicap dans la SEP, pendant mais aussi entre les poussées ; 75 à 90% des patients sont concernés. On ne connaît pas encore exactement les mécanismes physiopathologiques responsables de cette importante fatigue mais on suppose une implication de plusieurs troubles : troubles de la conduction nerveuse, trouble du métabolisme musculaire (perturbation du métabolisme oxydatif, troubles de la transmission neuromusculaire), et perturbations immunologiques (rôle des cytokines pro-inflammatoires dans la régulation du sommeil), avec en plus une cause iatrogène (*Waubant 2001*).

Avant d'instaurer un traitement pharmacologique, il est d'abord conseillé au patient de faire de la rééducation et d'adopter une hygiène de vie adéquate afin de diminuer cette sensation de fatigue (adaptation du poste de travail, demande d'un mi-temps thérapeutique, exercices physiques modérés et réguliers, évitement de la chaleur, aide à domicile) (*Waubant 2001, Ouallet et al. 2004*).

La fatigue peut également être diminuée par une prise en charge efficace des facteurs associés tels que les troubles du sommeil, la dépression ou encore les douleurs. La correction des troubles du sommeil nécessite des mesures spécifiques et la prescription de benzodiazépines à posologie modérée est d'ailleurs l'une des possibilités. En cas de syndrome dépressif, les antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) peuvent être proposés (*Catteau et al. 2008*).

Des médicaments peuvent être utilisés mais aucun d'eux n'a obtenu d'AMM dans la prise en charge de la fatigue liée à la SEP. Notamment, l'Amantadine (Mantadix®) qui est le seul traitement ayant prouvé son efficacité dans des études randomisées en double aveugle (*Murray et al. 1985*). C'est le plus utilisé avec en général une tolérance correcte. Les principaux effets indésirables sont des insomnies, des hallucinations et des œdèmes des membres inférieurs. Le Modafinil (Modiodal®), prescrit habituellement dans la narcolepsie, stimule les fonctions d'éveil mais n'a pas montré d'efficacité à ce jour. Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (ISRS) sont souvent utilisés dans le traitement de l'asthénie au cours de la SEP pour leur effet stimulant, notamment en cas de troubles dépressifs associés (*Waubant 2001*).

De la vitamine D pour traiter la fatigue dans la sclérose en plaques ? (*Achiron et al. 2015*)

Une étude récente publiée en octobre 2014 a montré qu'un analogue de la vitamine D, l'alfacalcidol, diminuait la fatigue chez les patients atteints de SEP. Les 158 patients ont été randomisés en deux groupes, un recevant l'alfacalcidol et l'autre le placebo. Après six mois de traitement, le score FIS (Fatigue impact scale) évaluant la fatigue, a été diminué de 41.6% dans le groupe alfacalcidol contre 27.4% dans le groupe placebo. Il a également été noté une amélioration de la qualité de vie avec un impact psychologique positif chez les patients traités par l'alfacalcidol. Ces résultats sont encourageants d'autant plus que la vitamine D est très bien tolérée. D'autres études de plus grande échelle doivent néanmoins être réalisées afin de confirmer ces résultats

3. Traitement de la douleur

La douleur est également un symptôme fréquent invalidant dans la SEP. Les douleurs neurogènes (sensations de fourmillement, de brûlures, d'étau..) sont traitées par des antiépileptiques : gabapentine (Neurontin®), oxcarbazépine (Trileptal®), clonazépam (Rivotril®) ou des antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline (Laroxyl®). La

carbamazépine (Tégretol®) dispose quant à elle d'une AMM dans la névralgie du trijumeau. Les douleurs liées aux spasmes toniques sont prises en charge par les antispasmodiques et les antiépileptiques (*Lotterie 2001, Androdias 2011*).

4. Traitement des troubles urinaires, digestifs et sexuels

Le but du traitement est d'assurer la vidange vésicale complète, régulière sans fuites urinaires afin d'améliorer la qualité de vie et de préserver l'appareil urinaire. On utilise des anticholinergiques en cas d'hyperactivité vésicale : oxybutinine (Ditropan®), flavoxane (Urispas®), trospium (Ceris®) sont les plus utilisés dans les vessies spastiques. Leur effet général (bouche sèche, constipation qui s'ajoute à celle issue de la maladie) peut être un frein à leur utilisation. Et des alpha-bloquants, prescrits dans les vessies rétentionnelles, permettent de diminuer les résistances urétrales et d'améliorer la vidange vésicale (Xatral® (alfuzozine), Josir®, Mecir®, Omix®(tamsulosine) (*Lebrun 2001, Androdias 2011*)).

Des auto-sondages intermittents quotidiens doivent également être envisagés en cas de résidu vésical post-mictionnel supérieure à 100ml afin d'éviter la répétition des infections urinaires. Elle permet d'éviter la distension de la vessie et en favorise ainsi la rééducation. Très souvent, il y a combinaison d'une hyperactivité vésicale et d'une insuffisance de vidange, on associe alors les techniques précédemment décrites (*Grimaud et al. 1999*).

Le traitement de la constipation repose sur des conseils hygiéno-diététiques et la prise de laxatifs.

En ce qui concerne les troubles sexuels, chez l'homme, les dysfonctionnements érectiles peuvent être améliorés par des injections intracaverneuses de prostaglandines (alprostadil : Caverject® ou Edex®). Chez la femme, on traitera la sécheresse vaginale par des gels lubrifiants.

5. Traitement des mouvements anormaux (tremblements, troubles de la coordination et de l'équilibre)

La première prise en charge doit être la rééducation et l'ergothérapie. Ces mouvements anormaux peuvent être atténués par les benzodiazépines, les bêta-bloquants, l'isoniazide ou la

primidone (Mysoline®). La thalamotomie et la stimulation thalamique ont été peu évalués dans la SEP et exposent à des complications neurologiques (*Grimaud et al. 1999, Viallet et al. 2001*).

6. Nouveau traitement des troubles de la marche : Fampridine (Fampyra®)

Le traitement principal des troubles de la marche est représenté par une prise en charge rééducative en particulier de kinésithérapie individuelle. Ces troubles de la marche peuvent aussi bénéficier de traitements médicamenteux. Des antispastiques administrés par voie orale peuvent être prescrits. Mais depuis 2011, un nouveau médicament a été mis sur le marché Fampridine (Fampyra®).

Fampyra ® est un inhibiteur des canaux potassiques, il augmente la conduction du potentiel d'action des axones démyélinisés permettant ainsi d'améliorer la conduction nerveuse et donc la capacité de marche. Il semblerait également qu'il agisse sur la fatigue. Il est indiqué chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques présentant un handicap à la marche (EDSS 4-7). La posologie est d'un comprimé de 10 mg à prendre deux fois par jour (toutes les 12h) en dehors des repas (*HAS Fampyra 2012*).

La prescription est réservée aux spécialistes en neurologie. La prescription initiale est limitée à 14 jours car les bénéfices cliniques sont observés généralement dans les deux semaines suivant l'instauration de Fampyra®. Le neurologue évaluera ensuite son efficacité en comparant les résultats de l'épreuve de marche chronométrée réalisée avant la mise en place du traitement et après les 14 jours. Si aucune amélioration n'est observée, le traitement sera interrompu.

En raison de son élimination rénale et de sa propriété d'inhibiteur des canaux potassiques, il est contre-indiqué chez l'insuffisant rénal et un bilan rénal et un ECG doivent être réalisés au préalable (*HAS Fampyra 2012, RCP Fampyra*).

XIII. Prise en charge multidisciplinaire : rôle du pharmacien

La prise en charge globale des malades atteints de SEP est pluridisciplinaire. Elle fait intervenir des médecins (neurologue, urologue, ophtalmologiste, médecin généraliste,) mais aussi des professionnels paramédicaux (kinésithérapeute, infirmière, orthophoniste, psychologue, ergothérapeute) et sociaux (assistante sociale).

Etant un interlocuteur indispensable des patients en leur dispensant les traitements, le pharmacien participe également à cette prise en charge par son rôle de conseil, notamment les conseils de conservation et d'auto-injection des formes injectables, comme nous l'avons décrit précédemment dans la sous-partie consacrée aux interférons et à l'acétate de glatiramère et résumé dans le Tableau 11. Le pharmacien contribue également à favoriser l'observance des traitements, c'est-à-dire l'adhésion du patient aux traitements et à informer le patient sur les mesures hygiéno-diététiques à respecter pour améliorer sa vie quotidienne.

L'adhérence du patient au traitement :

Dans la SEP, le taux de non-adhérence est d'environ 40% (*Mekies 2015*). Cette mauvaise observance est liée à différents facteurs : le patient n'accepte pas la maladie, il ne pense pas qu'elle puisse évoluer vers un handicap surtout au début de la maladie, il pense que les traitements sont inutiles étant donné qu'ils ne permettent pas la guérison ou il a tout simplement peur des traitements injectables et de leur effets indésirables. Et lorsque le patient accepte de se traiter, une lassitude peut s'installer au bout de quelques années. Cette non-adhérence peut avoir un impact sur la fréquence des poussées, la progression du handicap et peut entraîner une diminution de l'efficacité du traitement. Ainsi pour qu'il y ait une bonne adhérence au traitement il faut que le patient soit convaincu qu'il est atteint d'une maladie chronique évolutive, que les traitements sont bénéfiques pour lui. Motiver, soutenir le patient et lui transmettre des connaissances et des compétences sont des moyens d'éducation thérapeutique qui améliorent également l'observance. Le pharmacien participe à cette éducation thérapeutique en collaboration avec le médecin et l'infirmière, son rôle est :

- D'apporter les informations relatives aux modalités d'administration et de conservation du médicament,

- De rappeler au patient les signes révélateurs d'infections (fièvre, frissons, douleurs, nausées..) qu'ils doivent l'inciter à consulter, surtout si le patient est immunodéprimé. Vérifier qu'il n'y ait pas d'infection aiguës lors de la première délivrance du médicament.
- De veiller à ce que les contrôles soient effectués (en fonction du médicament : NFS, bilan ophtalmologique, rénal, cardiaque, dermatologique..),
- D'expliquer au patient les effets indésirables que le traitement peut entraîner. Par exemple, lui recommander une consultation immédiate si apparition de troubles oculaires sous Gilenya®
- De s'assurer de la prise de contraceptif lors d'un traitement par un médicament tératogène (Aubagio®, Gilenya®, Elsep®)
- De déceler les éventuelles contre-indications médicamenteuses (par exemple, médicaments bradycardisants associés au Gilenya®) et interactions médicamenteuses (suivi de l'INR si prise de Aubagio® associée à un anticoagulant oral)

Conseils hygiéno-diététiques :

- En cas de constipation, il est conseillé d'éviter les aliments favorisant la constipation (riz, carottes, banane, chocolat) et de privilégier les aliments riches en fibres (légumes verts, pain complet). Une hydratation régulière et suffisante (environ 2 litres par jour) est également recommandée. Une activité physique régulière adaptée, comme la marche, permet d'accélérer le transit. Conseiller au patient de se présenter à la selle régulièrement tous les jours à la même heure, surtout le matin après le petit-déjeuner après avoir bu un grand verre d'eau froide.
- En cas de troubles urinaires, conseiller au patient de boire 1.5 litres de liquide par jour, répartis depuis le lever jusqu'à deux heures avant le coucher, en évitant les boissons diurétiques le soir (thé, café, alcool). Pour limiter le risque de survenue d'infections urinaires, utiliser des savons à pH neutre pour la toilette intime et éviter le port de vêtements serrés. Conseiller également la prise quotidienne de comprimés de canneberge pour prévenir l'infection urinaire.

- Pour diminuer la fatigue, conseiller au patient d'éviter les bains chauds et toute autre source de chaleur pouvant accentuer la fatigue (phénomène d'Uthoff). Planifier sa journée, aménager des moments de repos et avoir un rythme de sommeil régulier permettent de conserver son énergie et de diminuer ainsi la fatigue. La pratique d'une activité physique adaptée permet de lutter contre le déconditionnement physique en améliorant l'état physique et en diminuant la fatigue.

	Molécule	VA	Fréquence d'administration	Conservation	Auto-injecteur	Seringue prête à l'emploi	Reconstitution préalable
Avonex®	IFN bêta-1a 30µg	IM	1 fois/semaine	- à T° ambiante, - après reconstitution, 6h max à 2-8°C	Avonex Pen®		X
Avonex Pen®				Entre +2° et +8°C une semaine à T° ambiante		X	
Rebif®	IFN bêta-1a 22 ou 44µg	SC	3 fois/semaine	Entre +2° et +8°C 14 jours à T° ambiante	Rebirect II® et Rebismart® 	X  à administrer avec ou sans auto-injecteur	
Betaferon®	IFN bêta-1b 250µg	SC	Tous les 2 jours	- à T° ambiante. - Après reconstitution, 3 h à 2-8°C	Betaject® comfort et Betaject® lite 		X  à administrer avec ou sans auto-injecteur
Extavia®	IFN bêta-1b 250µg	SC	tous les 2 jours	à T° ambiante	Extavia® auto-injector		X
Copaxone®	Acétate de glatiramère 20mg	SC	1 fois/jour	Entre +2° et +8°C 1 mois à T° ambiante	Autoject® 2 	X  à administrer avec ou sans auto-injecteur	

Tableau 11. Tableau comparatif des traitements de fond injectables dans la SEP

IFN : interférons, VA : voie d'administration, IM : intramusculaire, SC : sous-cutanée, T° : température Après injection, les seringues doivent être jetées dans des collecteurs d'aiguilles.

Thèse soutenue par Meriem AZOUNI (épouse RAJHI)

Titre : La Sclérose en plaques : physiopathologie, thérapeutiques actuelles et futures

CONCLUSION

La sclérose en plaques est l'affection neurologique chronique évolutive invalidante de l'adulte jeune la plus fréquente en France. Elle correspond à une pathologie démyélinisante inflammatoire et dégénérative du système nerveux central. Comme nous l'avons vu dans la première partie de cette thèse, l'implication du système immunitaire est certaine et incontestable dans la physiopathologie de la sclérose en plaques, mais certains auteurs préfèrent néanmoins employé l'expression de maladie « à dysfonctionnement immunitaire » plutôt que maladie « auto-immune » car aucun auto-antigène commun à tous les patients n'a encore été identifié.

On sait aujourd'hui que deux processus sont impliqués dans la physiopathologie de la maladie, l'inflammation et la neurodégénérescence, et que contrairement à ce que l'on pensait, ces deux processus sont associés à tous les stades de la maladie. En effet, la dégénérescence neuronale apparaît précocement dans la sclérose en plaques et le handicap neurologique observé au cours de cette maladie est étroitement lié à cette composante dégénérative. L'atrophie cérébrale visualisée à l'imagerie par résonance magnétique est le paramètre le plus précoce et le plus fiable qui permet d'évaluer cette neurodégénérescence et l'évolution du handicap.

Malgré cette avancée sur la compréhension de la maladie, des questions persistent encore : peut-on prévenir la maladie et comment ? Y a-t-il un élément déclencheur commun ? Pourquoi la maladie se déclenche-t-elle à ce moment ? De plus, la maladie évoluant très différemment d'un individu à l'autre, allant des formes bénignes asymptomatiques à des formes très graves, on ne peut pas connaître aujourd'hui le pronostic à long terme.

En ce qui concerne les traitements, la sclérose en plaques est une maladie où la recherche clinique est très développée. Plusieurs essais cliniques ont été réalisés afin d'élargir l'arsenal thérapeutique qui jusque-là était seulement représenté par des formes injectables (interférons, acétate de glatiramère). En effet, plusieurs nouveaux médicaments par voie orale ont été commercialisés ces dernières années (Gilenya®, Aubagio®, Tecfidera®) mais qui ne sont malheureusement efficaces que dans les formes rémittentes de la maladie. Des anticorps

monoclonaux, le natalizumab et plus récemment l'alemtuzumab, ont montré leur efficacité dans les formes très actives de sclérose en plaques récurrente-rémittente. A ce jour, les formes progressives restent encore déficitaires en traitements mais de grandes avancées ont été faites sur des mécanismes d'action thérapeutique différents, comme la remyélinisation et la neuroprotection. Ces deux stratégies thérapeutiques sont actuellement toujours en étude mais les récents essais cliniques ont apportés des résultats positifs et encourageants, comme l'anticorps anti-LINGO-1, l'anticorps GNbAC1 et l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, pour le traitement de ces formes progressives de la maladie.

Tous les traitements disponibles actuellement permettent de diminuer la fréquence des poussées et pour certains de ralentir l'évolution du handicap. L'avenir de la prise en charge de la sclérose en plaque se porte ainsi sur ces nouvelles thérapeutiques qui on l'espère , pourront stopper l'évolution de la maladie.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

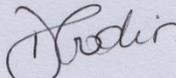
Grenoble, le : 08 juin 2015

LE DOYEN


Pr. Christophe RIBUOT

LE PRESIDENT DE LA THESE

Pr. Diane GODIN-RIBUOT



Bibliographie

Achiron A, Givon U, Magalashvili D et al. *Effect of Alfacalcidol on multiple sclerosis-related fatigue: A randomized, double-blind placebo-controlled study*. *Mult Scler* 2015; 21 : 767-775.

AFP. *Sclérose en plaques: partenariat de Servier avec la biotech suisse GeNeuro*. 2 décembre 2014. In : Dh.be. (Consulté en mai 2015). Disponible à l'adresse :

<http://www.dhnet.be/dernieres-depeches/afp/sclerose-en-plaques-partenariat-de-servier-avec-la-biotech-suisse-geneuro-547dd0173570a0fe4c95f721>

Aharoni R, Saada R, Eilam,R et al. *Oral treatment with laquinimod augments regulatory T-cells and brain-derived neurotrophic factor expression and reduces injury in the CNS of mice with experimental autoimmune encephalomyelitis*. *J Neuroimmunol* 2012; 251:14–24.

Androdias G. *Traitement des symptômes de la Sclérose en Plaques*. 26 mars 2011. In : Réseau Rhône-Alpes SEP. (Consulté en mars 2015). Disponible à l'adresse :

http://www.rhone-alpes-sep.org/wp-content/uploads/2013/02/Traitement_des_symptomes_Dr_ANDRODIAS_Geraldine_26-03-2011.pdf

ANSM mitoxantrone, *Utilisation et sécurité d'emploi de la mitoxantrone dans la sclérose en plaques*, 28 juillet 2003. In : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. (Consulté en février 2015). Disponible à l'adresse : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Utilisation-et-securite-d-emploi-de-la-mitoxantrone-dans-la-sclerose-en-plaques>

ANSM Lemp, *Tysabri (natalizumab) et leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) : nouvelles recommandations de l'Agence européenne des médicaments (EMA) - Point d'information*, 22 janvier 2010. In : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé. (Consulté en février 2015). Disponible à l'adresse :

<http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Tysabri-natalizumab-et-leucoencephalopathie-multifocale-progressive-LEMP-nouvelles-recommandations-de-l-Agence-europeenne-des-medicaments-EMA-Point-d-information>

ANSM Gardasil, *Suivi National des effets indésirables du vaccin papillomavirus humain Gardasil Commission Nationale de pharmacovigilance*, 22 Novembre 2011. In : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (Consulté en décembre 2014).

Disponible à l'adresse :

http://ansm.sante.fr/content/download/37340/490672/version/3/file/RapportvaccinGardasil_ve rsion-finale.pdf.,

ANSM Tysabri, *Mise au point sur l'utilisation de la spécialité Tysabri® 300 mg (natalizumab) dans le traitement de la sclérose en plaques*. Novembre 2011. In : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (Consulté en février 2015). Disponible à l'adresse :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cc146aa6461948a2fc03ad5e8a08e863.pdf

ANSM Gardasil, *3^{ème} rapport du suivi national du Gardasil, comité de pharmacovigilance*. 18 février 2014. In : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (Consulté en décembre 2014). Disponible à l'adresse :

http://ansm.sante.fr/content/download/61637/791249/version/2/file/Rapport_Gardasil_Avril-2014.pdf

ANSM Gilenya, *lettre aux professionnels de santé : Fingolimod (Gilenya®) : premier cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) rapporté chez un patient atteint de sclérose en plaques traité par fingolimod et n'ayant pas été préalablement traité par natalizumab ou par un autre médicament immunosuppresseur*. Avril 2015. In : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (Consulté en avril 2015). Disponible à l'adresse :

http://ansm.sante.fr/content/download/76561/971673/version/1/file/DHPC_Gilenya_29_04_2015.pdf

Anxionnat R, Debouverie M. *L'IRM comme outil du diagnostic positif*. La Lettre du Neurologue 2010,14,n° 11.

Arnaud P. *Les différents interférons : pharmacologie, mécanisme d'action, tolérance et effets secondaires*. Rev Med Interne 2002; 23:449-458.

ARSEP. *Thérapies par cellules souches dans la SEP*. 2010. In : Eurostemcell. (Consulté en avril 2015). Disponible à l'adresse :

http://www.eurostemcell.org/files/%28MS_FR%29cellules_souches_-_patients.pdf,

Arun T, Tomassini V, Sbardella E et al. *Targeting ASIC1 in primary progressive multiple sclerosis: evidence of neuroprotection with amiloride*. Brain 2013; 136:106-115.

Ascherio A, Munger KL. *Environmental risk factors for multiple sclerosis*. Ann Neurol 2007; 61:288-299

Ascherio A, Munger KL, Simon KC. *Vitamin D and multiple sclerosis*. Lancet Neurol. 2010; 9:599-612.

Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA et al. *Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis*. New Eng J Med 2001; 344:327-332.

Barkhof F, Hulst HE, Drulovic J et al. *Ibudilast in relapsing-remitting multiple sclerosis: a neuroprotectant ?* Neurology 2010; 74:1033-1040.

Bensa C, Gout O. *Les immunomodulateurs dans la sclérose en plaques*. Neurologie.com 2010; 2:57-59.

Biogen idec, *Un cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) survenu chez une patiente présentant une lymphopénie sévère et prolongée. Importance de la surveillance des lymphocytes au cours d'un traitement par Tecfidera*. Décembre 2014. In : Swissmedic. (Consulté en mars 2015). Disponible à l'adresse : https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/02537/index.html?lang=fr&download=NHZLpZeg7t,lnp6I0NTU042l2Z6ln1ae2lZn4Z2qZpnO2Yuq2Z6gpJCDdoR_gWym162epYbg2c_JjKbNoKSn6A--

Blond JL, Beseme F, Duret L et al. *Molecular characterization and placental expression of HERV-W, a new human endogenous retrovirus family*. J Virol 1999 ; 73:1175-1185.

Bodiguel E, Bensa C, Brassat D et al. Groupe de Réflexion sur la Sclérose en Plaques [GRESEP]. *Multiple sclerosis and pregnancy*. Rev Neurol 2014; 170:247-265.

Brinkmann V. *FTY720 (fingolimod) in multiple sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system*. Br J Pharmacol 2009 ; 158:1173-1182.

Brochet B. *Indications thérapeutiques lors des poussées de sclérose en plaques*. Rev Neurol 2001 ; 157:988-995.

Brochet B. *Mitoxantrone et SEP : bénéfiques et risques*. Rev Neurol 2006; 162:157-159.

Brochet B, Ruet A. *Les traitements de fond de seconde intention dans la sclérose en plaques rémittente-récurrente*. Pratique Neurologique – FMC 2012; 3:91–99.

Brochet B. *Le traitement des poussées sévères par échange plasmatique*. Novembre 2014. In : Ligue française contre la sclérose en plaques. (Consulté en janvier 2015). Disponible à l'adresse : <http://www.ligue-sclerose.fr/content/download/3407/12265/file/traitement%20des%20puss%C3%A9es%20s%C3%A9v%C3%A8res%20par%20%C3%A9change%20plasmatique.pdf>,

Businesswire , *Biogen Idec et Abbott annoncent le recrutement du premier patient dans le cadre d'une étude globale de Phase III du Daclizumab dans le traitement de la sclérose en plaques cyclique*. 24 mai 2010. In : Businesswire. (Consulté en mars 2015). Disponible à l'adresse : <http://www.businesswire.com/news/home/20100524005778/fr/#.VNCMS3tyym0>,

Burt RR, Balabanov R, Han X et al. *Association of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation With Neurological Disability in Patients With Relapsing-Relapsing Multiple Sclerosis*. JAMA. 2015; 313:275-284.

Burt RK, Loh Y, Cohen B et al. *Autologous non-myeloablative haemopoietic stem cell transplantation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase I/II study*. *Lancet Neurol* 2009; 8:244–253.

Businesswire, *Teva and Active Biotech Announce Expansion of Laquinimod Clinical Development Program with New Trial in Primary Progressive Multiple Sclerosis and First Patient Screened in Huntington's Disease Trial*. 4 novembre 2014. In: Businesswire. (Consulté en mars 2015). Disponible à l'adresse : <http://www.businesswire.com/news/home/20141104005500/en/Teva-Active-Biotech-Announce-Expansion-Laquinimod-Clinical#.VUo8OpOo3ng>

Bussel B, Remy Neris O, Mailhan L. *Spasticité et SEP (Conférence de consensus)*. *Rev Neurol* 2001; 157:1041-1044.

Buzzard KA, Broadley SA, Butzkueven H. *What Do Effective Treatments for Multiple Sclerosis Tell Us about the Molecular Mechanisms Involved in Pathogenesis?* *Int J Mol Sci*

Buttmann M, Schaumburg R, Wilner AN. *Nouveaux traitements pour la SEP, 1ère partie: Bases scientifiques et impacts des traitements oraux de la SEP*. In : Medscape. (Consulté en février 2015). Disponible à l'adresse : http://img.medscape.com/images/823/890/823890_reprint_fre.pdf,

Cadavid D, Balcer L, Galetta S et al. *Evidence of Remyelination with the Anti-LINGO-1 Monoclonal Antibody BIIB033 After Acute Optic Neuritis*. 14 avril 2015. In: American academy of neurology. (Consulté en avril 2015). Disponible à l'adresse : <https://www.aan.com/PressRoom/Home/GetDigitalAsset/11572>

Cadavid D, Phillips G, Dong-Si T et al. *Efficacy and Safety of Anti LINGO-1 for the Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: Design of the Phase 2 SYNERGY Trial (P3.154)*. *Neurology* 2014; 82
URL: http://www.neurology.org/content/82/10_Supplement/P3.154.meeting_abstract, consulté en avril 2015.

Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL et al. *Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study*. *Lancet Neurol*. 2014 ;13: 657-665.

101. Cambier J, Masson M, Dehen H. *Neurologie 13^{ème} édition*. Editions Elsevier Masson 2012; p 271-274.

Campus numérique UNF3S. *Item 125 : Sclérose en plaques*. 2010-2011. In : Campus numérique de l'UNF3S, Association des Collèges des Enseignants d'Immunologie des Universités de Langue française. Université Médicale Virtuelle Francophone. (Consulté en décembre 2014). Disponible à l'adresse : http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_125/site/html/cours.pdf

Chardain A., Stankoff B. *Mécanisme d'action et applications thérapeutiques du fingolimod*. La Lettre du Pharmacologue 2012;26(3):88-92.

Charles P, Reynolds R, Seilhean D et al. Re-expression of PSA-NCAM by demyelinated axons : an inhibitor of remyelination in multiple sclerosis ? Brain 2002;125 :1972-1979.

Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A et al. *Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial*. Lancet 2014;383:2213-2321

Camdessanche JP. *La Sclérose en plaques en 2004*. (Consulté en décembre 2014). Disponible à l'adresse : <http://slideplayer.fr/slide/1297489/>

Catteau A, Moreau T. *La fatigue dans la sclérose en plaques, brochure destinée au patient atteint de sclérose en plaques ou à son entourage*. Novembre 2008. In : Fondation ARSEP, fondation d'aide à la recherche sur la sclérose en plaques. (Consulté en mars 2015).

Disponible à l'adresse :

http://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/fatigue_sept2010.pdf

CEN-neurologie, 2^{ème} cycle, *Cas clinique SEP 3*. In : Collège des enseignants de Neurologie. (Consulté en janvier 2015). Disponible à l'adresse :

<http://www.cen-neurologie.fr/2eme-cycle/article.phtml?id=368>

Claussen MC, Korn T. *Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS-teriflunomide*. Clin Immunol. 2012;142:49-56.

Clinicaltrials, *Efficacy of cholecalciferol (vitamin D3) for delaying the diagnosis of MS after a clinically isolated syndrome (D-Lay-MS)*. Mai 2015. In: Clinicaltrials. (Consulté en mai 2015).

Disponible à l'adresse :

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01817166>

CNHIM, *Dossier du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament :*

Traitement de la sclérose en plaques. 1999 Tome XX. In : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament. (Consulté en décembre 2014). Disponible à l'adresse:

<http://www.cnhim.org/Dossier%20du%20CNHIM%20%20PDF/dossiers/DOSSIER%201999%20n%C2%B01.pdf>

2012;13:12665-12709.

Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al. *TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interféron for relapsing multiple sclerosis*. N Engl J Med 2010;362:402-415.

Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL et al. *Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized controlled phase 3 trial (CARE-MS I)*. Lancet 2012; 380: 1819-1828.

- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL et al. *Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomized controlled phase 3 trial (CARE-MS II)*. Lancet 2012;380:1829-1839.
- Coles AJ. *Alemtuzumab Therapy for Multiple Sclerosis*. Neurotherapeutics 2013;10:29–33
- Compston A, Coles A. *Genetics of multiple sclerosis*. Lancet 2008; 25:1502-1517.
- Compston A, Coles A. *Multiple sclerosis*. Lancet 2008;372:1502-1517.
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G et al. *Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Neurol 2014;13:247-256.
- Créange A, Farge-Bancel D. *Intensification thérapeutique et autogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour le traitement de la sclérose en plaques*. Rev Neurol 2008;164:207-215.
- Debouverie, M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S et al. *Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France*. Mult Scler 2007;13:962-967.
- Damotte V. *Sclérose en plaques: une partie de la composante génétique de la maladie identifiée*, 21 janvier 2014. In : Le Huffington post. (Consulté en octobre 2014). Disponible à l'adresse : http://www.huffingtonpost.fr/vincent-damotte/recherche-sclerose-en-plaques_b_4635797.html
- Defer G. *Quel avenir pour les nouveaux traitements de fond par voie orale dans la SEP rémittente ?* Pratique Neurologique -FMC 2012;3:181-183.
- Delaroche O, Evreux B, Bigot-Corbel E et al. *Étude biochimique du liquide céphalorachidien dans le cadre de la sclérose en plaques*. Immuno-analyse & Biologie spécialisée (IBS) 2003;18:86–91
- Depaz R, Aboab J, Gout O. *Actualités dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques*. Rev med interne 2013;34:628-635.
- Derakhshandi H, Etemadifar M, Feizi A et al. *Preventive effect of vitamin D3 supplementation on conversion of optic neuritis to clinically definite multiple sclerosis: a double blind, randomized, placebo-controlled pilot clinical trial*. Acta Neurol Belg 2013;113: 257-263.
- Derfuss T, Curtin F, Guebelin C et al. *A phase IIa randomized clinical study of GNBAC1, a humanized monoclonal antibody against the envelope protein of multiple sclerosis-associated endogenous retrovirus in multiple sclerosis patients*. Mult Scler. 2014
- De Stefano F, Verstraeten T, Jackson LA et al. *Vaccinations and Hepatitis B vaccine central nervous system demyelinating disease in adults*. Arch Neurol 2003;60:504-509.

Dion A. *SEP: pourra-t-on un jour réparer la myéline?* 28 février 2014. In : Medipedia, l'encyclopédie des maladies. (Consulté en avril 2015). Disponible à l'adresse : <http://fr.medipedia.be/zoom/sep-pourra-t-un-jour-reparer-la-myeline>

Di Pauli F, Reindi M, Ehling. R et al. *Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis*. Mult Scler 2008;14:1026-1030.

Disanto G, Morahan JM, Barnett MH et al. *The evidence for a role of B Cells in multiple sclerosis*. Neurology 2012;78:823-832.

Do Olival GS, Faria TS, Nali LH et al. *Genomic analysis of ERVWE2 locus in patients with multiple sclerosis: absence of genetic association but potential role of human endogenous retrovirus type W elements in molecular mimicry with myelin antigen*. Front Microbiol 2013;4:172.

Du Pasquier R. *Sclérose en plaques et virus: quelles hypothèses retenir à l'heure actuelle?* La Lettre du Neurologue 2009,13,n°10.

Dutta R, Trapp BD. *Anatomopathologie et définition de la sclérose en plaques*. Rev Prat 2006;56:1293-1298.

Dyment DA, Ebers GC, Sadovnick AD. *Genetics of multiple sclerosis*. Lancet Neurol 2004;3:104-110

Edan G. *Conférence de consensus : Traitements des formes évolutives de SEP*. Rev Neurol 2001;157:1008-1013.

Edan G. *Sclérose en plaques agressive : Définition et indication thérapeutique particulière*. Presse Med 2004 ; 33 : 197-91.

Edan G, Miller D, Clanet M et al. *Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicenter study of active disease using MRI and clinical criteria*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:112-18.

Edan G, Lepage E, Pihan M, et al. *Anticorps neutralisants des Interférons dans la Sclérose En Plaques en Bretagne*. (Consulté en janvier 2015). Disponible à l'adresse : http://cluster011.ovh.net/~neurobre/joomla1.5/images/stories/pdf/annexe_2.pdf

EMA, *Refus de l'autorisation de mise sur le marché pour Nerventra (laquinimod)*. 23 mai 2014. In : European medicines agency. (Consulté en mars 2015). Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002546/WC500160120.pdf

Encinas JM, Manganas L, Enikolopov G. *Nitric oxide and multiple sclerosis*. Curr Neurol Neurosci Rep 2005;5:232-238.

Fagnez O. *Diagnostic de la SEP*. 29 Novembre 2013. In : Fondation Garches. (Consulté en novembre 2014). Disponible à l'adresse URL: <http://entretiens-garches.webconf.tv/conf/diagnostic-de-la-sep.html>

- Fazekas F, Bajenaru O, Berger T et al. *How does fingolimod (Gilenya®) fit in the treatment algorithm for highly active relapsing-remitting multiple sclerosis?* Front Neurol 2013;4:10.
- Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR et al. *Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis.* Brain 2008; 131:808-817.
- Fletcher JM, Lalor SJ, Sweeney CM et al. *Cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis.* Clin Exp Immunol 2010; 62:1-11.
- Fontaine B. *La susceptibilité génétique à la Sclérose en Plaques (SEP).* Rev Neurol 1998; 154, n° 8-9.
- Fontaine B. *Les gènes impliqués dans la SEP seront-ils un jour des biomarqueurs de la maladie ?* Rev neurol 2012;168:833-835.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT et al. *Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis.* N Engl J Med 2012;367:1087-1097.
- Fromont A, Moreau T. *Distribution de la sclérose en plaques en France métropolitaine.* La Lettre du Neurologue 2010 ; 14(3) : 83-86
- Fromont A, Moreau T. *Epidémiologie de la sclérose en plaques en France*, Février 2011. In : Fondation ARSEP, fondation d'aide à la recherche sur la sclérose en plaques. (Consulté en octobre 2014). Disponible à l'adresse : http://www.arsep.org/library/media/other/la_lettre_trimestrielle/lettre_arsep_72.pdf,
- Gallien P, Nicolas B, Guichet A. *Le point sur la sclérose en plaques.* Kinesither Rev 2012;12:17–22.
- Gandey A. *SEP rémittente: bons résultats pour le daclizumab.* 7 septembre 2011. In : Medscape. (Consulté en mars 2015). Disponible à l'adresse : <http://www.medscape.fr/voirarticle/3274507>
- Gensicke H, Naegelin Y. *Des cellules souches contre la sep.* Février 2009. In : SEP-medic, conseil scientifique de la société suisse de la sclérose en plaque. (Consulté en mars 2015). Disponible à l'adresse : https://www.multiplesklerose.ch/sites/default/files/ms/Mediathek/MS-Medic_FR/sep-medic_cellules_souches.pdf
- Genzyme. *Communiqué de presse, la Commission européenne approuve Lemtrada (alemtuzumab), le traitement de Genzyme dans la sclérose en plaques.* 17 septembre 2013. In :Info-financiere. (Consulté en février 2015). Disponible à l'adresse : http://www.info-financiere.fr/upload/ECO/2013/09/FCECO031265_20130917.pdf
- Giacomini PS, Bar-Or A. *Laquinimod in multiple sclerosis.* Clin Immunol 2012;142: 38–43.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL et al. *Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis.* N Engl J Med 2012;367:1098-1107.

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.

Gout O, Bensa C, Assouad R. *Actualités thérapeutiques de la sclérose en plaques*. Rev Med Interne 2010;31:575–580.

Grimaud J, Achiti I, Moreau T et al. *Les traitements symptomatiques de la sclérose en plaques*. La Lettre du Neurologue 1999; 3(3) : 111-114.

Guilloton L. *Vie de couples: grossesse, état des lieux et traitements*. 11 avril 2015. In : Réseau Rhône-Alpes SEP. (Consulté en mai 2015). Disponible à l'adresse : <http://www.rhone-alpes-sep.org/wp-content/uploads/2013/02/Vie-de-couple-et-grossesse-Dr-Laurent-Guilloton.pdf>

Hafler DA, Compston A, Sawcer S et al. *Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genome wide study*. N Engl J Med 2007;357:851-852.

Haggiag S, Ruggieri S, Gasperini C. *Efficacy and safety of laquinimod in multiple sclerosis: current status*. Ther Adv Neurol Disord 2013;6:343–352.

Handel AE, Giovannoni G, Ebers GC et al. *Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis*. Nat Rev Neurol 2010;6:156-166

Hartung HP, Gonsette R, König N et al. *A phase 3 placebo-controlled, double-blind, multicenter trial of mitoxantrone in progressive multiple sclerosis*. Lancet 2002;360:2018-2025.

HAS ALD, *Guide ALD, Sclérose en plaques*. Septembre 2006. In : Haute autorité de santé. (Consulté en octobre 2014). Disponible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-024_sclerose-guide_sans_lap.pdf

HAS Aubagio, *Commission de la transparence, AUBAGIO 14 mg comprimé pelliculé*. In : Haute autorité de santé. 5 mars 2014. (Consulté en février 2015). Disponible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13125_AUBAGIO_PIC_INS_Avis3_CT13125.pdf,

HAS Avonex, *Commission de la transparence, AVONEX 30 µg/0,5 ml solution injectable*. 2 juin 2010. In : Haute autorité de santé. (Consulté en janvier 2015). Disponible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/avonex_-_ct-1863.pdf,

HAS Betaferon, *Commission de la transparence, BETAFERON 250 microgrammes/ml solution injectable*, 7 mai 2014 . In : Haute autorité de santé. (Consulté en janvier 2015). Disponible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13354_BETAFERON_PIS_RI_Avis2_CT13354.pdf,

HAS Cellcept, *Cellcept mycophénolate mofétil*. In : Haute autorité de santé. (Consulté en février 2015). Disponible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-08/cellcept_srh.pdf

HAS Copaxone, *Commission de la transparence, COPAXONE 20 mg/ml solution injectable*. 6 avril 2011. In : Haute autorité de santé. (Consulté en janvier 2015). Disponible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/copaxone_-_ct-9471.pdf,

HAS Elsep, *Commission de la transparence, ELSEP (mitoxantrone) 2mg/ml solution à diluer pour perfusion*. 25 février 2004. In : Haute autorité de santé. (Consulté en février 2015) Disponible à l'adresse : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031530.pdf>,

HAS Extavia, *Commission de la transparence, EXTAVIA 250 microgrammes/ml solution injectable*. 7 mai 2014. In : Haute autorité de santé. (Consulté en janvier 2015). Disponible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13447_EXTAVIA_PIS_RI_Avis1_CT13447.pdf

HAS Fampyra, *Commission e la transparence, FAMPYRA 10 mg, comprimé à libération prolongée*. 11 avril 2012. In : Haute autorité de santé. (Consulté en avril 2015). Disponible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/fampyra_11042012_avis_ct11904.pdf

HAS Gardasil, *Commission de la transparence Gardasil vaccin Pappilomavirus Humain*. 20 mars 2013. (Consulté en décembre 2014). Disponible à l'adresse: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1525984/fr/gardasil-20032013-avis-ct-12747

HAS Gilenya, *Commission de la transparence, GILENYA 0,5 mg, gélule, plaquettes thermoformées*. 20 juillet 2011. In : Haute autorité de santé. (Consulté en février 2015). Disponible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/gilenya_-_ct-10252.pdf,

HAS Hepatite B, *Audition publique-Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques: état des lieux*. 9 novembre 2004. In : Haute autorité de santé.(Consulté en décembre 2014). Disponible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/VHB_audition%20publique.pdf

HAS IFN β , *Commission de la transparence : Réévaluation des interférons β et acétate de glatiramère dans la sclérose en plaques*. Juillet 2010. In : Haute autorité de santé. (Consulté en janvier 2015).Disponible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/annexe_reevaluation_inf_ag_-_sep.pdf,

HAS Rebif, *Commission de la transparence, REBIF 22 μ g/0,5 ml solution injectable ; REBIF 44 μ g/0,5 ml solution injectable*. 20 juin 2012. In : Haute autorité de santé. (Consulté en janvier 2015). Disponible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/rebif_20062012_avis_ct12060.pdf,

HAS Sativex, *Commission de la transparence*, SATIVEX, solution pour pulvérisation buccale. 22 octobre 2014. In : Haute autorité de santé. (Consulté en avril 2015). Disponible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13520_SATIVEX_Ins_Avis2post-audition_CT13520.pdf,

HAS Tecfidera, *Commission de la transparence*, TECFIDERA 120 mg, 240mg gélule gastro-résistante. 7 mai 2014. In : Haute autorité de santé. (Consulté en février 2015). Disponible à l'adresse : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13005_TECFIDERA_PIC_INS_Avis3_CT13005.pdf,

HAS Tysabri, *Commission de la transparence*, TYSABRI 300 mg (natalizumab), solution à diluer pour perfusion. 17 janvier 2007. In : Haute autorité de santé. (Consulté en février 2015). Disponible à l'adresse : http://www.biogen-france.fr/Admin/Public/Download.aspx?file=Files%2FFiler%2FFrance%2FProduits%2FTYSABRI%2FTYSABRI_ACT_17-Jan-2007.pdf,

Hauser SL, Waubant E, Arnold DL et al. *B-Cell Depletion with Rituximab in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis*. N Engl J Med 2008;358:676-688.

Hautecoeur P. *Immunomodulateurs dans la sclérose en plaques*.. La Lettre du Pharmacologue 2001; 15 (10): 179-185.

Hawkes C. *Smoking is a risk factor for multiple sclerosis*. Mult Scler 2007;13:610-615.

Hernan MA, Jick SS, Olek MJ et al. *Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. A prospective study*. Neurology 2004;63:838-842.

Inserm, *Sclérose en plaques : où en est la recherche ? Un focus sur les causes de la SEP et les perspectives thérapeutiques*, juin 2008. In : Institut national de la santé et de la recherche médicale. (Consulté en novembre 2014). Disponible à l'adresse : <http://www.inserm.fr/content/download/9926/74648/version>.

Interlab. *CSF isoelectric focusing kit*. In : Interlab excellence in electrophoresis. (Consulté en janvier 2015). Disponible à l'adresse : <http://win.interlab-srl.com/microgel08/microgel-csf.htm>,

Jacobs L, Cookfair DL, Rudick RA et al. *Intramuscular interferon beta-la for disease progression in relapsing multiple sclerosis*. Ann Neurol 1996;39:285-294.

Joy JE, Johnston RB. *Multiple Sclerosis: Current Status and Strategies for the Future*. Editions Washington DC, The National Academies Press 2001; p 57.

Kamm CP, Mattle HP. *Neurologie: De nouveaux médicaments pour le traitement de la sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP RR)*. Forum Med Suisse 2014;14:981–982.

Kappos L, Li D, Calabresi PA et al. *Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial*. Lancet 2011;378 : 1779-87

- Kappos L, Radue EW, O'Connor P et al. *FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis*. Engl J Med. 2010;362:387-401.
- Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I et al. *Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation*. Nat Med 2007;13:1173-1175.
- Keith C, *Sclérose en plaques : comment les cellules souches pourraient-elles aider?* 12 septembre 2012. In : EuroStemCell. (Consulté en mars 2015). Disponible à l'adresse : <http://www.eurostemcell.org/fr/factsheet/scl%C3%A9rose-en-plaques-comment-les-cellules-souches-pourraient-elles-aider>
- Kerschen P. *La sclérose en plaques : aperçu historique*. La Lettre du Neurologue 2010;16 (2).
- Koch MW, Metz LM, Agrawal SM et al. *Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis*. J Neurol Sci 2013;324:10-16.
- Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T et al. *IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis*. J Immunol 2006;177:566-573.
- Kurtzke JF. *Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale*. Neurology 1983;33:1444-1452.
- Labauge P, Le Bayon A, Castelnovo G. *Fatigue et sclérose en plaques : symptomatologie et traitement*. La Lettre du Neurologue 2004; 8(4) :106-108.
- Labalette M, Bahram S, Béné MC. *Le complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA). Polymorphisme et présentation des antigènes aux lymphocytes T*. In : Association des collèges des enseignants d'immunologie des universités de langue française. (Consulté en octobre 2014). Disponible à l'adresse : http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-4.-complexe-majeur-d0027histocompatibilite.pdf
- Lebrun C. *Les syndromes radiologiquement isolés*. Juin 2010. In : Neurologie.com. (Consulté en mai 2015). Disponible à l'adresse : http://www.jle.com/fr/revues/nro/e-docs/les_syndromes_radiologiquement_isoles_286082/article.phtml?tab=texte
- Lecrubier A, Jeffrey S. *SEP: feu vert de l'Europe pour l'anticorps monoclonal alemtuzumab*. 25 septembre 2013. In : Medscape. (Consulté en février 2015). Disponible à l'adresse : <http://www.medscape.fr/voirarticle/3585773>
- Lemtrada.co, *Patient Guide*. In : Lemtrada.co.uk. (Consulté en février 2015). Disponible à l'adresse : http://lemtrada.co.uk/sites/default/files/pdfs/LEMTRADA-Patient-Guide_0.pdf
- Lunea. *L'analyse des potentiels évoqués*. (Consulté en novembre 2014). Disponible à l'adresse : <http://www.lunea.ch/fr/multiple-sklerose/diagnose/evozierte-potenziale/>,
- Lalive PH. *Biomarqueurs en neuroimmunologie*. Rev Med Suisse 2011;291: 860-866.

- Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M et al. *Glatiramer Acetate in the Treatment of Multiple Sclerosis: Emerging Concepts Regarding its Mechanism of Action*. CNS Drugs 2011;25:401–414.
- Laplaud DA, Confavreux C. *Etiology of multiple sclerosis*. Rev Prat 2006;56:1306-1312.
- Langer-Gould A, Huang SM, Gupta R et al. *Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis*. Arch Neurol 2009;66:958-963.
- Larochelle C, Alvarez J, Kebir H et al. *MCAM is expressed by IL-17-producing T-lymphocytes and regulates their entry in the CNS*. ECTRIMS 2012, Lyon.
- Lebrun C. *Indications thérapeutiques à visée symptomatique de la spasticité dans la sclérose en plaques (Conférence de consensus)*. Rev Neurol 2001;157:1045-1050.
- Lebrun C. *Indications thérapeutiques à visée symptomatique des troubles vésico-sphinctériens dans la sclérose en plaques (Conférence de consensus)*. Rev Neurol 2001;157 :1060-1065.
- Lebrun C. *Les traitements de première ligne dans la sclérose en plaques*. Pratique Neurologique-FMC 2012,3:73-89.
- Lévy-Chavagnat D. *De nouveaux atouts contre la SEP ? Actualités pharmaceutiques 2011 ; 50(510):21-25*.
- Lévy-Chavagnat D. *Traitement de fond de la SEP, des acquis solides*. Actualités pharmaceutiques 2011 ; 50 (510):17-20.
- Lindberg RLP, Nägelin Y, Kuhle J et al. *Génétique et examens moléculaires dans la SEP*. Forum Med Suisse 2010;10:458–460.
- Lotterie JA. *Indications thérapeutiques à visée symptomatique : fatigue, douleur, mouvements anormaux et rééducation (Conférence de consensus)*. Rev Neurol 2001;157:1091-1119.
- Lubetzki C. *La sclérose en plaques : quelles possibilités de régénération ?* Bull Acad Natle Méd 2008,192 :495-506.
- Lubetzki C. *Perspectives thérapeutiques dans la sclérose en plaques*. Rev Prat 2006 ; 56 : 1347-52.
- Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J et al. *Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: Implications for the Pathogenesis of Demyelination*. Annals of Neurology 2000;47:707-717.
- Lundmark F, Duvefelt K, Iacobaeus E et al. *Variation in interleukin 7 Receptor [alpha] chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis*. Nat Genet 2007;39:1108-1113.
- Madiou JP. *Étude DECIDE : daclizumab versus IFN β -1a dans les SEP-RR*. 12 septembre 2014. In : Edimark, la lettre du neurologue. (Consulté en mars 2015). Disponible à

l'adresse :URL :<http://www.edimark.fr/ejournaux/ECTRIMS/2014/breve/4133/etude-decide-daclizumab-versus-ifn-beta-1a-dans-les-sep-rr>

Magy L. *La sclérose en plaques*. Actualités pharmaceutiques hospitalières 2009;5(19) : 14-19.

Magy L. *Traitements actuels de la SEP*. Actualités pharmaceutiques hospitalières 2009; 5 (9):20-25.

Mameli G, Astone V, Arru G, et al. *Brains and peripheral blood mononuclear cells of multiple sclerosis (MS) patients hyperexpress MS-associated retrovirus/HERV-W endogenous retrovirus, but not Human herpesvirus 6*. J Gen Virol 2007;88:264-274.

Mancardi, Sormani, Gualandi et al. *Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A phase II trial*. Neurology 2015;84:981-988.

Marrie RA. *Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology*. Lancet Neurol. 2004;3:709-718.

Mathey EK, Derfuss T, Storch MK et al. *Neurofascin as a novel target for autoantibody-mediated axonal injury*. The J Exp Med 2007,204:2363-2372.

Mehling M, Brinkmann V, Antel J et al. *FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis*. Neurology 2008;71:1261-1267.

Mekies C. *Observance dans la SEP*. Mars 2015. In: Fondation ARSEP, fondation d'aide à la recherche sur la sclérose en plaques (Consulté en mai 2015). Disponible à l'adresse : <https://www.arsep.org/library/media/other/Publications/Brochures/Observance-dans-la-SEP-mars-2015.pdf>.

Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C et al. *Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome*. J Neurol 1997;244:153-159.

Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L et al. *Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Neurol 2014 ;13:977-986.

Milo R, Kahana E. *Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment*. Autoimmun Rev 2010; 9:A387-A394.

Mi S, Miller RH, Lee X et al. *LINGO-1 negatively regulates myelination by oligodendrocytes*. Nat Neurosci 2005 ;8:745-751.

Mi S, Hu B, Hahm K, et al. *LINGO-1 antagonist promotes spinal cord remyelination and axonal integrity in MOG-induced experimental autoimmune encephalomyelitis*. Nat Med 2007 ;13:1228-1233.

Murray TJ, Can. J. *Amantadine therapy for fatigue in multiple sclerosis*. Neurol Sci 1985;12:251-254.

MIPSEP, *Les symptômes et formes évolutives.*

L'imagerie par résonnance magnétique. In : Midi Pyrénées Sclérose En Plaques. (Consulté en octobre et décembre 2014). Disponible à l'adresse : www.mipsep.org

Moreau T, Manceau E, Lucas B et al. *Incidence of multiple sclerosis in Dijon, France: a population-based ascertainment.* Neurol Res 2000; 22:156-159.

Moreau T, Brunot S, Couvreur G et al. *Grossesse et sclérose en plaques.* Presse Med 2010;39:389-394.

Moreau T. *La sclérose en plaques, pour répondre aux questions de vos patients.* Editions Edimark santé 2012 ; p 21,66, 184-185.

MSatrium. *Evolution in care, accurate diagnosis.* (Consulté en mai 2015). Disponible à l'adresse :

<http://www.msatrium.com/evolutions-in-care/accurate-diagnosis> .

MSIF, *Traitements pharmacologiques et SEP*, 2011. In: Multiple sclerosis international federation., MS in focus n°18. (Consulté en janvier 2015). Disponible à l'adresse :

<http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/MS-in-focus-18-Pharmacological-treatments-French.pdf>

MS-SEP, Ligue nationale belge de la sclérose en plaques. (Consulté en mars 2015). Disponible à l'adresse : <http://www.ms-sep.be/fr>,

MS-UK. . *Stem cell treatment may cut new brain lesions in MS.* 12 février 2015.

(Consulté en mars 2015). Disponible à l'adresse :

URL : <http://www.ms-uk.org/stemcells>

O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C et al. *Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis.* New Engl J Med 2011;365:1293-1303.

Oh J, O'Connor PW. *Teriflunomide.* Neurol Clin Pract 2013; 3:254-260.

Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S et al. *The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis.* Nat Rev Genet 2008 ;9:516-526.

OMS, *Comité consultatif mondial sur la sécurité des vaccins de l'Organisation mondiale de la Santé: réponse à l'article de Hernán et al. intitulé "Vaccin Hépatite B recombinant et risque de sclérose en plaques" et publié le 14 septembre 2004 dans la revue Neurology, Septembre 2004.* In : Organisation mondiale de la santé. (Consulté en mars 2014). Disponible à l'adresse :

http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hepatitisb/multiple_sclerosis/sep_04/fr/

Orton SM, Wald L, Confavreux C et al. *Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France.* Neurology 2011;76:425-431.

Ouallet JV, Brochet B. *Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques.* EMC-Neurologie 2004;1:415-457.

- Papadopoulou A, D'Souza M, Kappos L. *Diméthylfumarate (BG-12)*. Forum Med Suisse 2013;13 :761–762
- Papeix C, Lubetzki C, Lyon-Caen O. *Traitements actuels de la sclérose en plaques*. Presse Med 2010 ; 39 : 381-388.
- Papeix C, *La Sclérose en plaques: S'informer pour mieux se soigner*. Editions Odile Jacob, 2011 ; p 26-28.
- Papeix C, Stankoff B. *Les traitements de fond de la sclérose en plaques*. In : Association amicale des anciens internes de médecine des hôpitaux de Paris (AAIHP). (Consulté en janvier 2015). Disponible à l'adresse : <http://www.aaihp.fr/Bibliotheque/Neurologie/6.pdf>,
- Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ et al. *Understanding MS genetics*. PLoS Genet 2013.
- Pelletier J. *Sclérose en plaques : les traitements d'avenir*. Pratique Neurologique – FMC 2012;3:101–105.
- Pérennes M, Ollivier C, Lorillon P. *La sclérose en plaques, première cause non traumatique de handicap sévère acquis*. Actualités pharmaceutiques hospitalières 2008; 4(13) : 14-16.
- Pérennes M, Ollivier C, Lorillon P. *Place d'un nouvel anticorps monoclonal (natalizumab) dans la stratégie thérapeutique actuelle de la sclérose en plaques*. Actualités pharmaceutiques hospitalières 2008;4(13):17-22.
- Perron H, Bernard C, Bertrand JB et al. *Endogenous retroviral genes, Herpesviruses and gender in Multiple Sclerosis*. J Neurol Sci 2009;286:65-72.
- Perron H, Germi R, Bernard C et al. *Human endogenous retrovirus type W envelope expression in blood and brain cells provides new insights into multiple sclerosis disease*. Mult Scler 2012;18:1721-1736.
- Perron H, Jouvin-Marche E, Michel M, et al. *Multiple sclerosis retrovirus particles and recombinant envelope trigger an abnormal immune response in vitro, by inducing polyclonal Vbeta16 T-lymphocyte activation*. Virology 2001;287:321-332.
- Perron H, Lalande B, Gratacap B et al. *Isolation of retrovirus from patients with multiple sclerosis*. Lancet 1991;337:862-863.
- Petermann F, Korn T. *Cytokines and effector T Cell subsets causing autoimmune CNS disease*. FEBS Letters 2011;585:3747–3757.
- Pittion-Vouyovitch S. *Le traitement des formes progressives : Les molécules évaluées dans les formes primaires progressives et secondairement progressives*. Neurologies 2012 ;15:206-212.

Pradat-Diehl P, Salvator-Witvoet V, Griffon A. *Actualités sur la prise en charge des pathologies neurologiques à potentiel évolutif : à propos de la SEP et de la maladie de Parkinson.* (Ville) : Sauramps medical 2014; p 31-33.

PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-la subcutaneously in Multiple Sclerosis) study group. *Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1 a in relapsing/remitting multiple sclerosis.* Lancet 1998;352:1498-1504.

RCP Aubagio, *Résumé des caractéristiques du produit AUBAGIO 14 mg comprimés pelliculés.* In : European medicines agency. (Consulté en février 2015). Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf,

RCP Betaferon , *Résumé des caractéristiques du produit BETAFERON 250 microgrammes/mL, poudre et solvant pour solution injectable.* In : European commission. (Consulté en janvier 2015). Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140826129515/anx_129515_fr.pdf,

RCP Fampyra, *Résumé des caractéristiques du produit FAMPYRA 10 mg, comprimés à libération prolongée.* In : European medicines agency. (Consulté en avril 2015). Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002097/WC500109956.pdf

RCP Gilenya, *Résumé des caractéristiques du produit GILENYA 0.5mg, gélule.* In : Agence fédérale des médicaments et produits de santé. (Consulté en février 2015). Disponible à l'adresse : <http://www.fagg-afmps.be/fr/>

RCP Lemtrada, *Résumé des caractéristiques du produit LEMTRADA 12 mg , solution à diluer pour perfusion.* In : European commission. (Consulté en février 2015). Disponible à l'adresse : http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141215130524/anx_130524_fr.pdf,

RCP Tecfidera, *Résumé des caractéristiques du produit TECFIDERA 120 mg, gélules gastro-résistantes.* In : European medicines agency. (Consulté en février 2015). Disponible à l'adresse : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf

Régent A, Bussone G, Kaveri SV et al. *Auto-immunité humorale et cellulaire : de la physiologie à la pathologie.* Rev med interne 2009;30:1-8.

Rolland A, Jouvin-Marche E, Viret C et al. *The envelope protein of a human endogenous retrovirus-W family activates innate immunity through CD14/TLR4 and promotes Th1-like responses.* J Immunol 2006;176:7636-7644.

Roulois AJA, Zhao C, Zawadzka M et al. *Promouvoir la remyélinisation dans le cadre de la sclérose en plaque à l'aide des cellules neurales/précurseurs et/ou souches endogènes adultes*. Rev Neurol 2007;163:667-671.

Ruffini F, Rossi S, Bergamaschi A. et al. *Laquinimod prevents inflammation-induced synaptic alterations occurring in experimental autoimmune encephalomyelitis*. Mult Scler 2013;19:1084–1094.

Sadiq SA, Simon EV, Puccio LM. *Intrathecal methotrexate treatment in multiple sclerosis*. J neurol 2010;257:1806-1811.

Sadovnick AD, Scheifele DW. *School-based hepatitis B vaccination programme ad adolescent multiple sclerosis*. Lancet 2000;355:549-550.

Salou M, Elong Ngonon A, Garcia et al. *Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques*. Rev med interne 2013;34:479-486.

Samson M, Lakomy D, Audia S et al. *Les lymphocytes Th17: différenciation, phénotype, fonctions, et implications en pathologie et thérapeutique humaine*. Rev med interne 2011;32:292–301

Sanz Noguès C, Creane M. *Les cellules souches mésenchymateuses : les “autres” cellules souches de moelle osseuse*. 20 juin 2012. In : EuroStemCell. (Consulté en mars 2015).

Disponible à l'adresse :

<http://www.eurostemcell.org/fr/factsheet/les-cellules-souches-m%C3%A9senchymateuses-les-%E2%80%9Cautres%E2%80%9D-cellules-souches-de-moelle-osseuse>

Scherer C, Dubas F. *Sclérose en plaques*. Rev Prat 2009;59:695-701.

Schoindre Y, Terrier B, Kahn JE et al. *Vitamine D et auto-immunité. Première partie : aspects fondamentaux*. Rev med interne 2012;33:80–86.

Schoindre Y, Terrier B, Kahn JE et al. *Vitamine D et auto-immunité. Deuxième partie : aspects cliniques*. Rev med interne 2012;33:87-93.

Schluep M, Du Pasquier R. *Sclérose en plaques : au-delà des traitements de première ligne*. Rev Med Suisse 2012;339 :946-949.

SEP-info. (Consulté en janvier 2015). Disponible à l'adresse :

http://www.sep-info.fr/fr_FR/members/prise-en-charge/apprentissage-injection/index.jsp

Simon GG, Schmidt S, Seth P et al. *Interleukin 7 receptor α chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis*. Nat Genet 2007;39:1083–1091.

Smolders J, Menheere P, Kessels A et al. *Association Of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis*. Mult Scler 2008;14:1220-1224.

Société canadienne de la SEP, *A propos du syndrome clinique isolé (SCI)*. In : SP, Société canadienne de la SEP. (Consulté en mai 2015). Disponible à l'adresse :

http://scleroseenplaques.ca/qc/Evenements-pdf/Services/Documentations/Publ-Div_SyndromeSCI.pdf

Société canadienne de la SEP, *Nouvelles sur la recherche, traitements à l'étude*. In : SP, Société canadienne de la sclérose en plaques. (Consulté en avril 2015). Disponible à l'adresse : <https://beta.scleroseenplaques.ca/nouvelles-sur-la-recherche/traitements-a-letude>,

Soelberg Sorensen P, Drulovic J, Havrdova E et al. *Magnetic Resonance Imaging (MRI) Efficacy of Ofatumumab in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) – 24-week Results of a Phase II Study*. ECTRIMS 2010; 82:573-581.

Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD et al. *Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+/CD4+ regulatory T-cell subset*. Immunol 2004; 112:38–43.

Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR et al. *Potassium Channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis*. N Engl J Med 2012;367:115-123.

Sutton I, Lahoria R, Tan I et al. *CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination*. Mul Scler 2009;15:116-119.

Tecfidera hcp, delayed-release capsule 240mg . (Consulté en mars 2015). Disponible à l'adresse : <http://www.tecfiderahcp.com/clinical-overview/safety-tolerability.html>

TEVA, *Monographie de produit : COPAXONE® acétate de glatiramère injectable 20 mg/1 mL, seringues préremplies pour injection sous-cutanée*, 7 juillet 2011. In : Teva Canada innovation. (Consulté en janvier 2015). Disponible à l'adresse : http://www.tevacanadainnovation.com/downloads/Copaxone_PM_FR.pdf,

The IFN beta 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;43:655-661.

Tintoré M, Arrambide G. *Early onset multiple sclerosis: the role of gender*. J Neurol Sci. 2009;286:31-34.

Tourbah A. *Utilisation du natalizumab dans la sclérose en plaques : la deuxième révolution thérapeutique*. Presse Med 2008;37:81–84.

Tourbah. A. *MD1003 (biotine à fortes doses) chez des patients atteints de SEP progressive, Étude pivot de phase III en double aveugle versus placebo*. Avril 2015. In : Fondation ARSEP, fondation d'aide à la recherche sur la sclérose en plaques. (Consulté en mai 2015). Disponible à l'adresse : <https://www.arsep.org/library/media/other/Publications/Brochures/Biotine-ARSEP-avril-2015.pdf>,

Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ et al. *Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis*. Am J Pathol. 2008;172:146-155.

Venken K, Hellings N, Liblau R et al. *Disturbed Regulatory T Cell homeostasis in multiple sclerosis*. Trends Mol Med 2010;16:58–68.

Vermesch P. *Immunologie de la sclérose en plaques: évolution des concepts*. Rev Neurol 2008;164:138-146.

Vermersch P. *Laquinimod : une protection contre la démyélinisation et la perte axonale*. communication orale. ECTRIMS 2013.

Vermersch P. *Régénérescence et sclérose en plaques: mythe ou réalité*. Rev Neurol 2013;169S :A239–A240.

Vermersch P, de Seze J, Ferriby D et al. *Interférons et maladies neurologiques*. Rev Med Interne 2002;23:475s-480s.

Vermesch P. *Immunologie de la sclérose en plaques, évolution des concepts*, 2008. In : Journées de neurologie de langue française (JNLF). (Consulté en janvier 2015). Disponible à l'adresse : <http://www.jnlf.fr/data/02-congres/2008/flashconf/1649/Media/>

Vermersch P, Outteryck O. *Leucoencéphalopathie multifocale progressive après biothérapies*. La Lettre de l'Infectiologue 2011 ;26(3) :101-105.

Vermersch P, Zéphir H. *Immunosuppression par anticorps monoclonaux dans la sclérose en plaques*. Rev Neurol 2007;163:682-687.

Vesterinen HM, Connick P, Irvine CM et al. *Drug Repurposing: A Systematic Approach to Evaluate Candidate Oral Neuroprotective Interventions for Secondary Progressive Multiple Sclerosis*. PLoS One 2015; 10(4) : 1-18.

Viallet F, Witjas T, Gayraud D et al. *Les tremblements et les mouvements anormaux au cours de la sclérose en plaques : indications thérapeutiques à visée symptomatique (Conférence de consensus)*. Rev Neurol 2001;157:1079-1084.

VIDAL. In : Univadis. (Consulté en janvier 2015). Disponible à l'adresse : <http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed>.

Viglietta V, Baecher-Allan C, Weiner HL et al. *Loss Of functional suppression by CD4+ CD25+ Regulatory T Cells in patients with multiple sclerosis*. J Exp Med 2004;199: 971–979.

Von Büdingen HC, Bar-Or A, Zamvil SS. *B Cells in Multiple Sclerosis: Connecting the Dots*. Curr Opin Immunol 2011;23:713–720.

Vukusic S, Confavreux C. *Sclérose en plaques et grossesse*. Rev Neurol 2006 ;162 :299-309.

Vukusic S, Van Bockstae V, Gosselin S et al. *Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:707-709.

Waubant E. *Indications thérapeutiques à visée symptomatique : la fatigue (Conférence de consensus)*. Rev Neurol 2001;157:1066-1071.

Wegner C, Stadelmann C, Pförtner R et al. *Laquinimod interferes with migratory capacity of T cells and reduces IL-17 levels, inflammatory demyelination and acute axonal damage in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis*. J Neuroimmunol 2010; 227:133-143.

107. Weill B, Batteux F. *Immunopathologie et réactions inflammatoires*. Editions De Boeck Université 2003; p 238.

Whitacre C, Blankenhorn E, Brinley F et al. *A Gender Gap in Autoimmunity, Sex differences in autoimmune diseases : focus on multiple sclerosis*. 26 février 1999. In: Science AAAS, American association for the advancement of science. (Consulté en mai 2015). Disponible à l'adresse : <http://www.sciencemag.org/site/feature/data/983519.xhtml#ref57>

Wucherpfennig KW, Strominger JL. *Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein*. Cell 1995;80 :695-705

Yaouanq J, Semana G, Eichenbaum S et al. *Evidence for linkage disequilibrium between HLA-DRB1 gene and multiple sclerosis*. Science 1997;276:664-665.

Zalc B. *Sclérose en plaques (SEP)*. Octobre 2014. In : INSERM. (Consulté en octobre 2014). Disponible à l'adresse : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sclerose-en-plaques-sep>, et mars 2015.

Zéphir H. *Prendre en charge les symptômes dès le début de la maladie*. Le Concours médical 2015;137(3)

Zéphir H, de Seze J, Sénéchal O et al. *Traitement des formes progressives de sclérose en plaques par cyclophosphamide*. Rev Neurol 2002;158:65-69.

Zhornitsky S, Wee Yong V, Koch MW et al. *Quetiapine fumarate for the treatment of multiple sclerosis: focus on myelin repair*. CNS Neurosci Ther 2013;19:737-744.

Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM. *No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination*. Nat Med 1999;5:964-965.

Annexes

Annexe 1 : Cas clinique

Femme de 43 ans atteinte de SEP-RR depuis 2004. Actuellement traitée par Copaxone® , une injection SC par jour.

Diagnostic :

En avril 2004, la patiente voit flou, elle consulte alors les urgences ophtalmiques : l'ophtalmologue lui prescrit une IRM à faire immédiatement. Les résultats montrent 25 lésions démyélinisantes. Elle est alors hospitalisée pour d'autres examens: le bilan biologique est normal, la ponction lombaire est caractéristique avec une hyperprotéinorachie et une synthèse intrathécale d'IgG avec distribution oligoclonale. On pense à la SEP mais le diagnostic n'est pas certain.

Fin avril, la patiente fait une NORB: elle est alors hospitalisée pour un bolus de corticoïdes (méthylprednisolone 1g/j pendant 3j).

Une deuxième IRM est réalisée en juin 2004 : on retrouve de nouvelles lésions comparativement à l'IRM précédente. Le diagnostic de SEP-RR est alors posé.

Un traitement de fond lui est proposé mais la patiente refuse, elle n'accepte pas sa maladie et pense que le traitement ne sera d'aucune utilité.

Evolution clinique et traitements de fond:

Ensuite pendant deux ans, elle souffre de troubles sensitifs (paresthésies) au niveau des membres inférieures et supérieures et de troubles de la coordination. Les poussées durent environ un mois puis tout redevient normal. A cette époque, elle ne consultait pas pour ces poussées donc elle n'était pas traitée par corticoïdes.

Ainsi après ces plusieurs poussées, elle accepte finalement, en juin 2006, de prendre un traitement par interférons (Avonex® une injection IM 1fois/semaine). Elle prend du doliprane après chaque injection car le traitement par IFN entraînait chez elle un syndrome pseudo-grippal et une importante fatigue. De plus, étant déjà fragilisée psychologiquement et déprimée, ce traitement a accentué sa dépression. Son neurologue décide alors d'arrêter le traitement en août 2007 et de faire une fenêtre thérapeutique pendant trois mois sans traitement.

En décembre 2007 , elle change de neurologue. Il lui prescrit la Copaxone® (une injection SC 1fois/j). Contrairement à l'IFN, la copaxone n'a entraîné chez elle aucun effet indésirable gênant, juste des réactions au site d'injection (rougeurs , induration) ; elle change ainsi de point d'injection tous les jours et alterne entre les cuisses, le ventre et les hanches.

Des IRM encéphalique et médullaire sont réalisées en mars 2008.

- *IRM encéphalique en pondération T2 et FLAIR puis en T1 après injection de gadolinium*: mise en évidence de multiples hypersignaux de la substance blanche avec également une atteinte de la substance grise notamment des régions des noyaux gris centraux. EN pondération T1, on note de nombreux hyposignaux et l'injection de gadolinium montre 4 zones de rehaussement. EN somme, cette IRM révèle que la maladie est active avec une charge lésionnelle élevée et diffuse.
- *IRM médullaire en T2 et T1 avec injection de gadolinium* : mise en évidence de plusieurs hypersignaux prédominant au niveau cervical et thoracique. EN pondération T après injection, on note un léger rehaussement au niveau cervical C4-C5. AU total, on note une atteinte médullaire multifocale pluri-étagée à prédominance cervicale.

En juin 2008, elle fait une poussée motrice avec une atteinte prédominante des membres inférieur et supérieur droits entraînant des difficultés à écrire et à marcher. Cette poussée a provoqué une grosse fatigue. On lui prescrit alors des séances de kinésithérapie et de rééducation pour la marche pendant 3 semaines.

Entre 2009 et 2010, elle subit des injections de toxine botulique pour la spasticité (elle ressent ses jambes lourdes et ses muscles sont hypertoniques), mais elle a ensuite arrêté car il n'y avait pas d'amélioration.

En juin 2010, sa marche est toujours instable et son bras droit est de plus en plus déficient, et elle a fait une autre poussée en décembre 2013, le neurologue pense alors à changer son traitement de fond par le Tysabri®(natalizumab). Il lui prescrit une IRM pour voir s'il y a une évolution mais les résultats montrent une absence de dissémination temporelle et une absence d'activité comparativement à la précédente IRM de 2008. Il décide alors de poursuivre le traitement par immunomodulateur (Copaxone®) et les séances de kiné pour ses troubles de la marche et de l'équilibre.

En juin 2012, elle fait une nouvelle poussée motrice : elle est alors hospitalisée pour un traitement par bolus de corticoïdes.

Traitements symptomatiques :

En avril 2014, son neurologue lui propose le traitement Fampyra®(2 cp/j pendant 14j) pour améliorer ses troubles de la marche. Il réalise une épreuve de marche chronométrée avant la mise en place du traitement puis après les 14j de traitement, il note une amélioration d'une seule seconde. Les résultats n'étant pas encourageant, le traitement est alors interrompu.

Depuis sa poussée motrice de 2008, elle prend du Lioréal® 10mg(baclofène) (2 cp 3fois/j) pour ses problèmes de spasticité.

Actuellement, la patiente n'a pas de douleurs, ni de troubles urinaires ou digestifs.

Annexe 2: Systèmes fonctionnels

<i>Fonction pyramidale</i>	
0	Normal
1	Signes anormaux sans handicap
2	Handicap minime
3	Paraparésie ou hémiparésie légère ou modérée
4	Paraparésie ou hémiparésie marquée ; tétraparésie modérée ; ou monoplégie
5	Paraplégie, hémiplégie, ou tétraparésie marquée
6	Tétraplégie

<i>Fonction cérébelleuse</i>	
0	Normal
1	Anormal sans handicap
2	Légère ataxie
3	Ataxie modérée des membres ou du tronc
4	Ataxie sévère des quatre membres
5	Impossibilité de réaliser des mouvements coordonnés en raison de l'ataxie
X	Signe à ajouter quand le déficit moteur (grade 3 ou plus du score pyramidal) interfère avec l'examen

<i>Fonction sensitive</i>	
0	Normal
1	Diminution du sens vibratoire ou seulement altération de la reconnaissance de figure dessinée sur la peau, affectant un ou deux membres
2	Légère diminution au touché-piqué ou au sens de position, et/ou diminution modérée du sens vibratoire, dans un ou deux membres ; ou diminution du sens vibratoire (ou de la reconnaissance de figure dessinée sur la peau) dans trois ou quatre membres
3	Diminution modérée au touché-piqué ou au sens de position, et/ou perte du sens vibratoire, dans un ou deux membres ; ou diminution légère du sens tactile nociceptif et/ou diminution modérée de tous les tests proprioceptifs de trois ou quatre membres.
4	Diminution marquée au touché-piqué ou perte de la proprioception, isolées ou associées dans un ou deux membres ; ou diminution modérée au touché-piqué et/ou diminution sévère de la proprioception dans plus de deux membres
5	Perte (essentiellement) de la sensibilité dans un ou deux membres ; ou diminution modérée au touché-piqué et/ou perte de la proprioception de l'ensemble du corps en-dessous de la tête
6	Perte de la sensibilité en-dessous de la tête

<i>Fonction du tronc cérébral</i>	
0	Normal
1	Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle
2	Nystagmus modéré ou autre handicap léger
3	Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire marquée, ou handicap modéré d'autres nerfs crâniens
4	Dysarthrie marquée ou autre handicap marqué
5	Incapacité de déglutir ou parler

<i>Fonction urinaire et du transit intestinal</i>	
0	Normal
1	Légère dysurie, impériosité ou rétention
2	Dysurie, impériosité modérées, rétention urinaire ou constipation modérée, ou incontinence urinaire rare
3	Incontinence urinaire fréquente
4	Nécessite des sondages quasi-constants
5	Incontinence urinaire
6	Incontinence urinaire et intestinale

<i>Fonction visuelle</i>	
0	Normal
1	Scotome avec acuité visuelle corrigée > 0,67
2	Scotome sur l'œil le plus atteint avec une acuité visuelle entre 0,34 et 0,67
3	Large scotome sur l'œil le plus atteint, ou réduction du champ visuel, avec acuité visuelle comprise entre 0,2 et 0,33
4	Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel, acuité visuelle entre 0,1 et 0,2 ; ou grade 3 avec acuité visuelle du meilleur œil < 0,3
5	Acuité visuelle de l'œil le plus atteint < 0,1 ; ou grade 4 avec acuité visuelle du meilleur œil < 0,3
6	Grade 5 avec acuité visuelle du meilleur œil < 0,3
X	À ajouter quand il y a pâleur temporaire

<i>Fonction cérébrale</i>	
0	Normal
1	Altération isolée de l'humeur (n'affecte pas le score EDSS)
2	Diminution légère de l'idéation
3	Diminution modérée de l'idéation
4	Diminution marquée de l'idéation
5	Démence

Autres fonctions

0 Normal

1 Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP

Annexe 3 : Critères diagnostic de Mc Donald 2010

Présentation clinique	Données supplémentaires requises pour le diagnostic de SEP
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions ou signe clinique d'une lésion avec un antécédent caractéristique de SEP (sémiologie, évolution)	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion	la dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre ≥ 1 lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périvericulaire, juxta-corticale, sous-tentorielle, médullaire) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire
1 poussée avec des signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions	La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés). - ou si le patient présente une nouvelle poussée
1 poussée avec des signes cliniques objectifs d'une lésion (SCI)	La dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre ≥ 1 lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périvericulaire, juxta-corticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés). - ou si le patient présente une nouvelle poussée
Aggravation progressive de symptômes neurologiques évocateurs de SEP (primaire progressive)	Présence d'une aggravation de la maladie sur un an (de manière rétrospective ou dans le cadre d'un suivi) ET deux des trois critères suivants : - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau encéphalique (≥1 lésion T2 dans au moins 1 région caractéristique de la SEP (périvericulaire, juxta-corticale, sous-tentorielle)) - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau médullaire (≥ 2 lésions T2 médullaires) - Mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (présence d'une augmentation de l'index IgG et/ou de bandes oligoclonales)

Critères IRM 2010 de Dissémination spatiale et Dissémination temporelle

Dissémination spatiale	Dissémination temporelle
<p>≥ 1 lésion T2 dans au moins deux des quatre territoires du système nerveux central considérés comme caractéristiques de SEP:</p> <ul style="list-style-type: none">-juxtacortical,-périvericulaire,-sous-tentorial-médullaire* <p>*: En cas de syndrome médullaire ou du tronc cérébral, les lésions symptomatiques sont exclues des critères diagnostiques et ne participent pas au comptage des lésions</p>	<p>-Une nouvelle lésion en T2 et/ou une lésion prenant le gadolinium sur une IRM de suivi quel que soit le moment de l'IRM initiale</p> <p>-La présence simultanée de lésions asymptomatiques rehaussées et non-rehaussées par le gadolinium à n'importe quel moment</p>

Serment de Galien

*Faculté de Pharmacie,
Université Joseph Fourier Grenoble I.*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Meriem AZOUNI (épouse RAJHI)

***LA SCLEROSE EN PLAQUES : PHYSIOPATHOLOGIE, TRAITEMENTS ACTUELS
ET FUTURS.***

RESUME

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique démyélinisante qui touche le système nerveux central. Cette maladie est relativement fréquente, elle touche 70 000 à 90 000 patients en France, avec une incidence annuelle de 4 à 6 pour 100 000 habitants. La prévalence de la SEP augmente avec la latitude, créant un gradient nord-sud. Elle débute le plus souvent entre 20 et 40 ans et touche de manière prépondérante les femmes (environ 1 homme pour 3 femmes). Les étiologies de cette maladie ne sont pas encore complètement élucidées mais ce qui est certain, c'est qu'il s'agit d'une maladie multifactorielle (terrain génétique, environnement, agents infectieux) à dérèglement immunitaire.

La SEP peut se présenter sous différentes formes évolutives : récurrente-rémittente caractérisée par des poussées avec rémissions, secondairement-progressive qui fait généralement suite à la première et primaire progressive, la forme la plus agressive. Les troubles sont multiples (moteurs, sensitifs, visuels, cognitifs). La fatigue, intense et très invalidante, est un signe clinique constant retrouvée chez près de 90% des patients.

Les médicaments actuels sont majoritairement des traitements immunomodulateurs efficaces seulement dans la forme récurrente-rémittente. D'autres thérapies destinées aux formes progressives sont en cours d'évaluation (anticorps anti-Lingo-1, anticorps GNbAC1, biotine à fortes doses).

Ce manuscrit résume ainsi les caractéristiques de la SEP (ses origines, son évolution, ses manifestations cliniques) puis détaille les différents médicaments disponibles à ce jour ainsi que les traitements susceptibles d'être commercialisés d'ici quelques années, voire quelques mois.

LES MOTS CLES : sclérose en plaques, inflammation, démyélinisation, neurodégénérescence, traitements actuels et futurs.

ADRESSE : 2 allée des collines 38130 Echirolles. *meriem.azouni@gmail.com*

FILIERE: Officine