



HAL
open science

La sclérose en plaques : histoire, physiopathologie et thérapeutiques actuelles

Nadime Hoballah

► **To cite this version:**

Nadime Hoballah. La sclérose en plaques : histoire, physiopathologie et thérapeutiques actuelles. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01863495

HAL Id: dumas-01863495

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01863495>

Submitted on 28 Aug 2018

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 SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.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 GRENOBLE ALPES
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2018

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

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

Nadime HOBALLAH

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 27/08/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Christophe Ribuot, Professeur des universités (PU)

Membres :

M. Christian Drouet (directeur de thèse), Professeur des universités et Praticien Hospitalier (PU-PH)

Mme. Delphine Morin Aldebert, Maître de conférences des universités (MCU)

M. Marc Hommel, Professeur des universités et Praticien Hospitalier (PU-PH)

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Liste des enseignants



Doyen de la Faculté : M. le Pr. Michel SEVE

Vice-doyen et Directrice des Etudes : Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS -CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	LAPM-UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	BENOIT	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	-
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	THEMAS TIMC-IMAG – UMR CNRS 5525
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2 – INSERM U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM
DCE	BOULADE	MARINE	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
DCE	BOUVET	RAPHAEL	HP2
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	IAB – CRI INSERM U823
MCF	CAVAILLES	PIERRE	LAPM – UMR 5163 CNRS
AHU	CHANOINE	SEBASTIEN	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
DCE	COUCHET	MORGANE	LBFA
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG INSERM U1055
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI
PU	DROUET	EMMANUEL	UVHCI UMI 3265 EMBL CNRS
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
AHU	GARNAUD	CECILE	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBP-IBS UMI 3265 EMBL-CNRS
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	-
MCF	GROSSET	CATHERINE	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCF	KRIVOBOC	SERGE	LCBM IRTSV CEA
DCE	LE	CONG ANH KHANH	CERMA V
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	THEREX TIMC-IMAG
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	BFA INSERM U1055
DCE	MONTEMAGNO	CHRISTOPHE R	LRB
DCE	MOULIN	SOPHIE	HP2
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR CNRS 5553
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-
PU-PH	SEVE	MICHEL	IAB-CR INSERM – U823 IAB
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
DCE	TAHER	RALEB	IBS

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	UVHCI – UMR 3265 EMBL CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	VERNET	CELINE	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	CHARLES	UVHCI
PU	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogénèse »
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institut Albert Bonniot,
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse 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
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeur des Universités
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR : Unité Mixte de Recherche
 UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 09/01/2018

Remerciements

Au Professeur Christian Drouet, un grand merci pour votre aide durant la rédaction de cette thèse et l'intérêt que vous avez porté à l'élaboration de ce manuscrit.

Au Professeur Christophe Ribuot merci d'avoir accepté de présider mon jury, j'en suis très honoré.

Au Professeur Delphine Aldebert, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir conseillé durant mes études.

Au Professeur Marc Hommel, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'avoir ajouté votre expertise médicale.

Je voudrais remercier également mon père et ma mère qui m'ont toujours conseillé et soutenu dans mes choix de parcours et dans les moments difficiles.

Merci à mon frère Rayane qui m'a supporté et guidé durant mes P1 et à ma sœur Mayla qui durant deux ans m'a montré le chemin du travail et de la persévérance.

Tous mes amis de Grenoble toutes filières confondues, qui m'ont suivi durant ces belles années, avec qui j'ai partagé des moments inoubliables. Spéciale dédicace à Dousson, Agathe, Pierre et Yann.

Un grand merci à tous ceux qui ont croisé mon chemin et qui ont apporté leur graine d'une manière ou d'une autre aux choix que j'ai pu entreprendre au cours de ces dernières années.

Table des Matières

Liste des enseignants.....	2
Remerciements.....	5
Liste des abréviations.....	10
Liste des figures.....	14
Introduction.....	16
Première Partie : La maladie de la Sclérose en Plaques.....	17
I. Histoire.....	18
I.1 Les premières descriptions.....	18
I.2 JM Charcot et la méthode anatomoclinique.....	20
I.3 Le XXème siècle.....	21
I.4 The Decade of the brain (1990-2000).....	22
II. Epidémiologie et histoire naturelle.....	23
II.1 La prévalence en France.....	24
II.2 L'incidence en France.....	25
III. Étiologie.....	26
III.1 Facteurs génétiques.....	26
III.1.1. Rôle de l'immunogénétique HLA.....	27
III.1.2. Les régions non HLA.....	28
III.1.3. Les facteurs infectieux.....	29
III.2 Facteurs environnementaux.....	31
III.2.1. Hygiène.....	31
III.2.2. Tabac.....	32
III.2.3. Vitamine D.....	33
III.2.4. Migration.....	35
III.2.5. Alimentation.....	35
III.2.6. Obésité et régime.....	36
III.2.7. Vaccin HBV.....	38
IV. Physiopathologie.....	39
IV.1. Anatomopathologie : les plaques de démyélinisation.....	40
IV.2. Aspects cliniques.....	42
IV.2.1. Phénotypes cliniques de la SEP.....	42
IV.2.2. Les poussées et le Syndrome Clinique Isolé (SCI).....	43

IV.2.3. Le syndrome radiologiquement isolé.....	43
IV.2.4. L'échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS).....	45
IV.3 Désordres auto-immuns	46
IV.3.1 Les lymphocytes T (LT)	46
IV.3.2 Implication des LT CD4+ helper Th1 et Th17.....	47
IV.3.3 Les lymphocytes CD8+.....	48
IV.3.4 Les Lymphocytes T régulateurs	48
IV.3.5 Les lymphocytes B	49
IV.3.6 Dérégulation périphérique.....	51
IV.3.7 La Barriere Hémato-Encéphalique (BHE).....	52
IV.3.8 Mécanisme lésionnels au sein du système nerveux central.....	54
V. Diagnostic.....	55
V.1 Critères cliniques.....	55
V.2 L'Imagerie par résonnance magnétique	55
V.3 Etude du liquide céphalo-rachidien (LCR).....	59
V.4 Potentiels évoqués	59
VI. Suivi clinique	60
VI.1 Phase de Début.....	61
VI.1.1 Les troubles visuels : La neuropathie optique.....	61
VI.1.2 Troubles moteurs.....	61
VI.1.3 Troubles sensitifs	62
VI.1.4 Atteinte du tronc cérébral.....	62
VI.2 Phase d'état	62
VI.2.1 La fatigue	62
VI.2.2 Trouble vésicosphinctériens et sexuels	62
VI.2.3 Troubles neuropsychologiques et psychiatriques.....	63
VI.2.4 Troubles de l'humeur.....	63
VI.2.5 Troubles de la déglutition	63
VI.2.6 Troubles de la communication	63
VI.3 Cas particulier de la grossesse	64
VI.3.1 Effets de la grossesse sur la maladie	64
VI.3.2 Les options thérapeutiques.....	65
Deuxième partie: Options thérapeutiques	67

I. Thérapeutiques actuelles.....	68
I.1 Traitement de la poussée.....	68
I.1.1 Corticoïdes	68
I.1.2 Plasmaphérèse.....	69
I.2 Traitement de fond.....	70
I.2.1 Les traitements immunomodulateurs	71
I.2.2 Les traitements immunosuppresseurs	76
I.2.3 Les anticorps monoclonaux	81
I.2.4 Les traitements par voie orale	95
II. Réparation de la myéline et neuroprotection	112
III. Stratégies Thérapeutiques	113
III.1. Le switch	113
III.2 Escalade et Induction	113
IV. Traitements symptomatiques	114
IV.1. Traitement de la spasticité.....	114
IV.2. Traitement de la fatigue	115
IV.3. Traitement de la douleur	115
IV.4. Traitement des troubles urinaires, digestifs et sexuels.....	116
V. Prise en charge multidisciplinaire et rôle du pharmacien.....	117
V.1. Première délivrance d'un traitement de fond	118
V.1.1. Biothérapies injectables.....	118
V.1.2. Formes orales	119
V.2. Renouvellement d'un traitement de fond	120
V.3. Switch thérapeutique	121
Conclusion.....	¡Error! Marcador no definido.
Annexes.....	123
Annexe 1 : Détail de la cotation des paramètres fonctionnels de l'échelle EDSS	123
Annexe 2 : définition du score EDSS.....	126
Annexe 3 : Critères diagnostic de Mc Donald 2010.....	128
Annexe 4 : Critères IRM 2010 de Dissémination spatiale et Dissémination temporelle	129
Annexe 5 : Historique de la maladie, les dates clés (5).....	130
Annexe 6 : Tableau Récapitulatif des traitements actuels.....	131
Annexe 7 : Schema global des acteurs de la reponse immunitaire.....	133

Bibliographie.....	134
Serment de Galien.....	147
Résumé.....	148

Liste des abréviations

AFFSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ALAT : Alanine-Aminotransférase

ALD : Affection de Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASAT : Aspartate aminotransférase

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BCR: B Cell Receptor

BHE: Barriere Hémato-Encephalique

CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use

CMH: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CPA: Cellules présentatrices d'antigènes

CRP: C-reactive protein

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DHO-DH: dihydro-orotate déshydrogénase

DMF : Dimethyl fumarate

EAE: Experimental autoimmune encephalomyelitis

EBM : Evidence Based Medicine

EBV: Epstein - Barr virus

EDSS: Expanded Disability Status Scale

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food and Drug Administration

FLAIR: fluid attenuated inversion recovery

GWAS: Genome Wide Association Studies

HERV: Human Endogenous Retrovirus

HHV-6: Human Herpes Virus 6

HLA : Human Leukocyte Antigen

HSV : Herpès simplex virus

ICAM: InterCellular Adhesion Molecule

IFN: Interferon

IgG Immunoglobulines de type G

IM: Intra musculaire

IRM : imagerie par résonance magnétique

JC: John Cunningham

LB: Lymphocytes B

LCR : Liquide Céphalo Rachidien

LEMP: Leucoencéphalopathie multifocale progressive

LFA1: Lymphocyte function-associated antigen 1

LLCB: leucémie lymphoïde chronique à cellules B

LT: Lymphocytes T

MAI : Maladies auto-immunes

MBP: Myelin basic protein

MDC: Myeloid Dendritic cell

MMP: Matrix metalloproteases

MOG: Myelin oligodendrocyte glycoprotein

MSA : Mutualité Sociale Agricole

MTX: Methotrexate

NFS : Numérotation de formule sanguine

NO: Nitric oxide

OR: Odd ratio

PLP: Proteolipid protein

PTI : Purpura thrombocytopénique immunologique

RAP: Réactions liées à la perfusion

SC: Sous cutanée

SCI : Syndrome clinique isolé

SEP : Sclérose en plaque

SEP-PP : Sclérose en plaques progressive primaire

SEP-RR : Sclérose en plaques récurrente-rémittente

SEP-SP : Sclérose en plaques secondairement progressive

SNC : Système nerveux central

SNP: Single Nucleotide Polymorphisms

SRI : Syndrome radiologiquement isolé

TCR: T Cells Receptor

TNF: Tumor Necrosis Factor

TYK: Tyrosine Kinase

VCAM: Vascular cell adhesion molecule

VDR: Vitamin D Receptor

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VLA4: very late activation antigen-4

VZV: Varicella-Zoster Virus

Liste des figures

Figure 1 : Illustration des premières lésions mises en évidence au niveau de la moelle épinière par Cruveilhier et Carswell

Figure 2: Prévalence mondiale de SEP en 2013

Figure 3 : La prévalence de la SEP en France

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

Figure 5 : Localisation de la région HLA sur le chromosome 6

Figure 6 : Incidence des maladies infectieuses et auto-immunes au cours du temps

Figure 7 : Cibles de la Vitamine D dans le système immunitaire

Figure 8 : Obésité : principaux mécanismes pouvant engendrer un dysfonctionnement immunitaire

Figure 9. Physiopathologie de la sclérose en plaques

Figure 10 : Les 4 différents profils de plaques

Figure11 : Évolution du handicap pour les trois formes de sclérose en plaques au cours du temps

Figure 12 : Evolution différentielle de la SEP

Figure 13 : L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Figure 14 : Différenciation des LT CD4+ naïfs en fonction des cytokines

Figure 15 : Développement et migration des lymphocytes B : représentation de leur implication dans la sclérose en plaques

Figure 16 : Dérégulation du système immunitaire en périphérie

Figure 17 : La Barrière Hémato-Encéphalique BHE en condition physiologique

Figure 18 : Passage des lymphocytes activés à travers la BHE

Figure 19 : Imagerie cérébrale dans la sclérose en plaques

Figure 20 : Imagerie médullaire dans la sclérose en plaques. IRM en séquence T2

Figure 21 : Examen classique de potentiels évoqués magnétiques

Figure 22 : Tableau clinique varié de la SEP

Figure 23 : 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 24 : Grossesse et traitements de fond

Figure 25 : Prise en charge de la poussée, arbre décisionnel thérapeutique

Figure 26 : Arbre décisionnel pour les traitements de fond

Figure 27 : Description des 4 immunomodulateurs disponibles dans le traitement de la SEP

Figure 28 : Récapitulatif des différentes études de phase III dans la forme rémittente de SEP

Figure 29 : Le processus normal de la migration leucocytaire à travers la BHE

Figure 30 : Estimation du risque de LEMP chez les patients traités par natalizumab

Figure 31 : Mécanisme d'action de l'alemtuzumab en 3 étapes : Sélection-Déplétion-Repopulation

Figure 32 : Présentation générale du traitement de Lemtrada®

Figure 33: Comparaison du bras ocrelizumab 600 mg *versus* bras IFN- β 1a dans OPERA I et II

Figure 34 : La sortie des lymphocytes des ganglions lymphatiques dépend du gradient de concentration de S1P [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 0.5 mg et 1.25 mg 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 : Mécanisme d'action du tériflunomide

Figure 39 : Diminution de 49 % du risque de présenter une poussée sur 2 ans, critère principal

Figure 40 : Taux annualisé de poussées : diminution de 44 % du taux annualisé de poussée à 2 ans

Figure 41 : Représentation schématique des cibles des traitements actuels et futurs

Figure 42 : Algorithme thérapeutique proposé en cas d'escalade

Figure 43 : Prise en Charge Multidisciplinaire du patient

Figure 44 : Biothérapies injectables indiquées dans la sclérose en plaques

Introduction

La sclérose en plaque (SEP), maladie inflammatoire chronique et autoimmune du système nerveux central est la première cause de handicap non traumatique chez le sujet jeune. Aujourd'hui, elle affecte plus de 2.3 millions de personnes dans le monde, en touchant deux fois plus de femmes.

Plus de 100 ans après les observations de Jean-Martin Charcot, d'autres investigateurs, tels Carswell, Cruveilhier, ont contribué à décrire les phénotypes cliniques et caractéristiques pathologiques de la sclérose en plaque, cette énigmatique maladie qui touche le système nerveux central, continue aujourd'hui à intriguer les chercheurs et acteurs de santé du monde entier.

Les chercheurs poursuivent les efforts de recherche pour apporter des explications à l'immunopathologie, tels les facteurs de déclenchement, et ouvrir à l'innovation thérapeutique des perspectives pour traiter au mieux les patients. La dernière décennie a été cruciale dans la compréhension de la physiopathologie et le développement de nouveaux traitements.

Ces thérapeutiques ont révolutionné la prise en charge de la SEP et démontré une efficacité intéressante dans la réduction de la fréquence et de l'intensité des poussées, ainsi que l'apparition de symptômes invalidants. Toutefois, elles s'associent à un certain nombre de contraintes et de surveillance des effets adverses. La dispensation de ces nouvelles thérapies, bien ciblées, très techniques et "pointues", exige de la part du pharmacien des connaissances appropriées afin qu'il soit à même de fournir les explications et les conseils adaptés.

Fort de cette connaissance il sera un acteur précieux et assuré dans la prise en charge des patients.

Dans une première partie, ce travail rassemble de manière non exhaustive des éléments historiques qui ont pu définir la maladie comme elle est connue aujourd'hui, puis une définition de la SEP sera faite en détaillant la genèse et le dysfonctionnement immunologique. Dans un deuxième temps, les thérapeutiques actuelles et la prise en charge du patient seront abordées.

Première Partie : La maladie de la Sclérose en Plaques

I. Histoire

« On ne connaît bien une science que si l'on en connaît l'histoire », Auguste Comte

I.1 Les premières descriptions

A l'époque antique des grecs, romains ou égyptiens, aucune description de la sclérose en plaques n'a été retrouvée, même si Galien parlait déjà de tremblement d'action paralytique « *Tremor* », et de tremblement de repos clonique, convulsif « *Palpitation* ». La plus ancienne description évocatrice de la maladie « sclérose en plaques » (SEP) proviendrait de Scandinavie, d'une femme du peuple Viking (1293-1323) présentant des troubles de la parole, de la marche avec des périodes de récupération (1).

Les documents les plus anciens relatant des troubles cliniques pouvant correspondre à la SEP datent de 1421 et concernent la vie de Sainte Lidwina de Schiedam, née dans cette ville en 1380. A l'âge de 16 ans, cette jeune fille fait une chute en patinant et se fracture une côte. Suite à une infection locale, la guérison fut longue. Peu de temps après, Lidwina présente des difficultés de marche et des douleurs lancinantes dans la face. La maladie progresse lentement avec apparition successive d'une paralysie du bras droit, d'une perte de la vue d'un côté, d'une paralysie des jambes, de plaies au siège et de difficultés de déglutition. Lidwina décède à l'âge de 53 ans, probablement d'une pyélonéphrite et d'escarres. Cinq siècles plus tard, une analyse de son squelette retrouvera les stigmates d'une paraplégie prolongée (1,2).

Un troisième exemple ancien fut celui d'Auguste d'Este (1794-1848, Angleterre), petit-fils du roi George III. Il retrace dans des passages de son journal l'historique de ses symptômes suggérant qu'il avait été touché par la sclérose en plaques (1). Le début de sa maladie s'exprimait par une névrite optique bilatérale, avec un début par des taches noires et une diplopie, une fatigue permanente et des troubles de la sensibilité. Au fil du temps, la maladie progressa lentement avec une récupération de plus en plus compliquée. Les symptômes comme une paralysie des deux membres supérieurs, des raideurs dans les jambes et des pieds, une impuissance, des dysfonctionnements urinaires commencent à apparaître (2). Il a récupéré la marche pendant un bref moment avant que celle-ci ne s'aggrave de nouveau (3).

Pendant qu'Auguste d'Este décrivait son observation personnelle en Angleterre, le professeur et anatomiste Jean Cruveilhier met en évidence en 1835, les premières représentations des lésions médullaires antéropostérieures, dénommées **sclérose en taches ou en îles** (dû aux cicatrices laissées par les lésions anciennes), complétées trois années plus tard par les illustrations du docteur Robert Carswell (1838) (figure 1).



Figure 1 : Illustration des premières lésions mises en évidence au niveau de la moelle épinière par Cruveilhier et Carswell (4).

Les lésions sont à la fois présentes dans les matières blanche et grise, apparaissant sur l'image comme de petites taches brunes tirée de l'ouvrage de Robert Carswell 1838.

En 1863, Eduard Rindfleisch met en évidence une inflammation de la substance blanche et évoque la possibilité qu'elle soit responsable de la démyélinisation. Il note en effet la présence d'infiltrats inflammatoires périvasculaires au sein des plaques de sclérose, l'amenant à postuler que la maladie était de nature inflammatoire (5).

Le terme "sclérose en plaques" semble avoir été utilisé pour la première fois par Vulpian dans une présentation de trois patients devant la Société Médicale des Hôpitaux de Paris en mai 1866.

I.2 JM Charcot et la méthode anatomoclinique

C'est le neurologue Jean-Martin Charcot et son école neurologique de la Salpêtrière à Paris qui baptiseront la maladie et la feront connaître quelques dizaines d'années plus tard (1868). Il fait la première synthèse de la pathogénicité de la maladie dans ses célèbres « Leçons sur les maladies du système nerveux », ouvrage encore disponible de nos jours. Sa description des symptômes cliniques s'inspire notamment de l'une de ses servantes qui présentait trois symptômes : une élocution mal articulée (dysarthrie), des mouvements saccadés des yeux (nystagmus), et un tremblement des bras lorsqu'elle voulait prendre un objet (tremblement intentionnel).

JM Charcot avait posé le diagnostic de syphilis de la moelle épinière, mais à l'autopsie il découvrit les "petites taches" typiques de la SEP et fit ainsi la première corrélation anatomo-clinique. Il proposa le diagnostic de SEP chez des patients qui présentaient l'association de ces trois symptômes, appelée « triade de Charcot ». Il constata rapidement que la SEP pouvait se manifester par d'autres signes, notamment sur des formes bénignes, qu'il appelait formes frustes.

D'autres pathologies ont été décrites par JM Charcot, dont la sclérose latérale amyotrophique qui porte son nom, maladie de Charcot, et les lésions articulaires non douloureuses observées dans la syphilis.

Quant à la cause de la maladie, JM Charcot admettait ne pas la connaître, mais notait l'existence de maladies aiguës, surtout infectieuses, dans les antécédents de ses patients. Il avait également remarqué que le début d'une SEP était parfois précédé d'un choc émotif, d'un chagrin ou d'une vive contrariété. Quoiqu'ayant parfois observé plusieurs cas dans une même famille, JM Charcot estimait que la SEP n'était pas héréditaire. (3,6).

I.3 Le XXème siècle

Au 20ème siècle, la présence de plaques dans la matière blanche du cerveau était déjà connue et fut observée également dans la matière grise par JM Charcot. JD Dawson développe la notion de préservation des axones des neurones présents aux niveaux des plaques anciennes démyélinisées et confirme aussi la notion d'inflammation péri-vasculaire.

En 1921, Hortega et Penfield mettent en évidence un nouveau type de cellule gliale chargé de produire la gaine de myéline entourant les axones, ce sont les oligodendrocytes. Des capacités de remyélinisation ont été repérées au niveau du système nerveux après une démyélinisation induite expérimentalement au niveau de la moelle épinière chez le chat en 1961 par Richard et Mary Bunge. (5)

Pendant la première moitié du 20ème siècle, ont été développées de nombreuses expériences d'inoculation, allant de la simple injection de liquide céphalo rachidien (LCR) à des animaux à des expériences complexes durant la seconde guerre mondiale. L'injection de LCR de patients SEP à des animaux sains était censée déclencher les symptômes de la SEP. La recherche d'un agent infectieux (bactérien, viral, fongique) causal reste toujours inconnue à ce jour (3,6).

En parallèle de l'hypothèse d'une origine infectieuse de la maladie, la deuxième moitié du 20ème siècle fut marquée par le concept d'auto-immunité en tant que mécanisme physiopathologique. A cette période, EA Kabat (1942) rapporte une augmentation des gammaglobulines dans le LCR, et Laterre (1964) repère des bandes oligoclonales à l'électrophorèse. L'Encéphalite Allergique Expérimentale, un modèle expérimental animal, est monté à cette période et sera rapidement protocolisé (5) (voir l'Annexe 5 pour plus d'informations).

I.4 The Decade of the brain (1990-2000)

La fin du 20ème siècle est marquée par le perfectionnement des essais thérapeutiques et par l'essor de nouveaux outils diagnostiques tels que les potentiels évoqués visuels, auditifs, sensitifs, l'examen du liquide céphalo-rachidien par la recherche qualitative de bandes oligoclonales et quantitatives d'immunoglobine G (IgG), et l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Les années 1970-80, suite aux affaires du Stalinon en 1954 puis de la Thalidomide en 1957, ont conduit à renforcer la notion du « rapport efficacité / tolérance » et à prouver l'efficacité en éliminant l'effet placebo. C'est le développement des « essais cliniques randomisés en double aveugle » et l'évolution vers une médecine « basée sur les preuves » (EBM) dans laquelle les maladies sont définies d'abord par des considérations statistiques.

Durant cette période, les traitements les plus utilisés aujourd'hui pour traiter la maladie ont vu le jour. La première Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne est délivrée pour le Betaféron dans les formes rémittentes en 1995 après une période préalable d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Cette même année, on verra les premières publications de l'acétate de glatiramere, avec une AMM en 2002.

L'Avonex est également prescrit dans les formes rémittentes en décembre 1997.

Le Rebif sera mis sur le marché en décembre 1998 avec le dosage de 22µg, en août 2000 pour le dosage de 44µg.

Une évolution parallèle des critères diagnostiques et des critères d'évaluation des traitements se met en place pour s'adapter à cette finalité thérapeutique. Les critères cliniques de WI Mc Donald (2001) seront adoptés et mieux adaptés aux protocoles.

A ce jour, même si la pathogénie reste encore mal connue, la prise en charge se fonde sur une approche pluridisciplinaire.

II. Epidémiologie et histoire naturelle

La Sclérose en Plaque est la maladie démyélinisante la plus fréquente qui touche plus de 2,3 millions de personnes à travers le monde, avec plus de patients qu'en 2008 d'après les dernières analyses de la MS International Federation en 2008. La prévalence varie considérablement, élevée en Amérique du Nord et en Europe (>100/100 000 habitants) et faible en Asie de l'est et en Afrique Sub-saharienne (2/100 000 habitants) (7).

Egalement, la médiane de prévalence a augmenté de 30/100 000 habitants en 2008 à 33/100 000 habitants en 2013 (7).

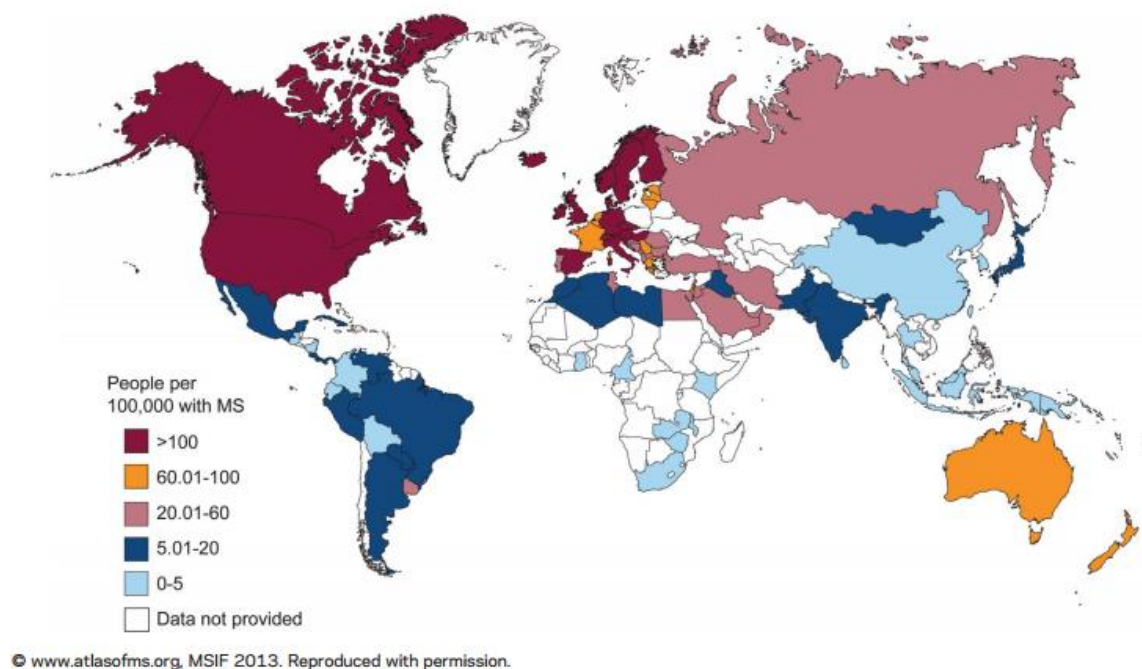


Figure 2: Prévalence mondiale de SEP en 2013 (7)

La race caucasienne paraît plus exposée à la maladie que les noirs d'origine africaine, les asiatiques, les aborigènes d'Australie ou les esquimaux. Les femmes sont deux fois plus touchées que les hommes (8,9).

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 antiinflammatoire (10,11).

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%). L'espérance de vie lorsqu'on est atteint de SEP est réduite de 6 à 14 ans (12). Une large étude française SURVIMUS, qui a inclut 27 603 patients atteints de SEP a montré que durant les premières 20 années de la maladie, le taux de survie était

très proche que la population normale. L'augmentation de la mortalité a été évaluée après cette période, avec une réduction de l'espérance de vie de 6 à 7 ans (12).

II.1 La prévalence en France

Une première étude en 2003 sur les données d'ALD (Affection de Longue Durée) de la Mutualité Sociale Agricole (MSA) avait rapporté une prévalence de 65 cas de SEP pour 100 000 habitants (96.3 pour 100 000 habitants chez les femmes et 41.9 habitants pour 100 000 habitants chez les hommes) (13).

La MSA ne couvre que 7% de la population française et reconnaît 2 667 patients ayant une ALD-SEP, elle n'est donc pas représentative.

Ainsi, une autre étude a été menée à partir des données d'ALD-SEP de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) a estimé la prévalence à 94,7 cas de SEP pour 100 000 habitants en 2004. Elle couvre 87% de la population française soit 52 millions d'habitants.

Une étude parallèle menée en 2004 par le réseau LORSEP (Lorraine), impliquant tous les patients atteints de SEP a montré que la prévalence était estimée à 120 cas pour 100 000 habitants (13).

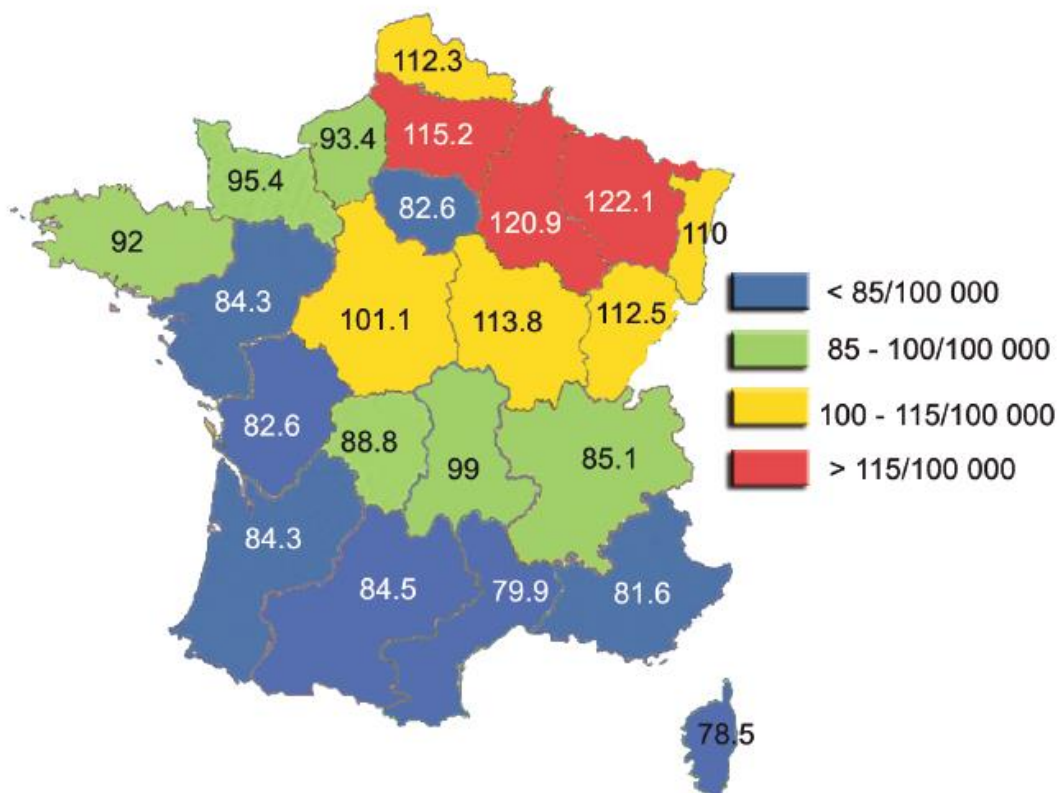


Figure 3 : La prévalence de la SEP en France (13)

Cette répartition de la SEP en France peut s'expliquer par divers facteurs socio-économiques, environnementaux et génétiques.

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, 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 (13).

II.2 L'incidence en France

Une première étude à l'échelle nationale a estimé le nombre de nouveaux cas à 7,91 pour 100 000 personnes en 1999. Les taux d'incidence par département montraient des disparités avec l'existence d'un gradient Nord Est – Sud-Ouest avec une incidence supérieure à 9,12 cas pour 100 000 au Nord-Est et inférieure à 6,39 pour 100 000 au sud-ouest. (13)

Une étude récente révèle une augmentation de l'incidence de la SEP en Lorraine, puisqu'elle passe de 3,7 à 7 cas pour 100 000 habitants entre 1990 et 2000. Cette tendance se confirme chez les femmes où l'incidence passe de 4,5 à 9.8 cas pour 100 000 entre 1990 et 2002 tandis que le taux ne change pas chez les hommes (13)

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 6 pour 100 000 habitants (soit environ 2 500 à 4 000 nouveaux cas par an) (14).

Cette augmentation de prévalence est probablement due à une augmentation de l'espérance de vie des patients ou de l'accès plus facile au diagnostic (plus de neurologues et d'outils diagnostics comme l'IRM), avec un impact sur l'incidence (nombre de nouveaux cas) et sur la prévalence due au diagnostic plus précoce.

III. Étiologie

III.1 Facteurs génétiques

La SEP n'est pas une maladie héréditaire, mais il existe une susceptibilité génétique, c'est-à-dire des facteurs génétiques favorables à son apparition. Le développement de la SEP est multifactoriel, dépend donc des facteurs génétiques et environnementaux que nous verrons plus en détail par la suite (15).

La maladie montre environ 30% de taux de concordance chez les vrais jumeaux, "génétiquement" identiques, contre seulement moins de 5% chez les faux-jumeaux (situation hétérozygote). Ce dernier taux est semblable à celui observé chez les frères et sœurs ainsi que chez les enfants de sujets atteints de SEP (17) (Figure 3).

Ce qu'il faut retenir, c'est que plus le partage de matériel génétique est important avec le membre de la famille atteint, plus le risque de développer la SEP augmente. Puis, le risque décroît, jumeaux hétérozygotes, frères et sœurs, demi-frères. Lorsque le membre de la famille qui est atteint de la maladie est un enfant adopté, alors les autres membres de la famille ne présentent pas plus de risque que la population générale. Ces données montrent bien qu'il existe une augmentation du risque dans les familles où un des membres est atteint, mais cette augmentation du risque est relative et une fois de plus doit être confrontée aux facteurs d'environnement(18).

Cependant l'hérédité seule n'est pas déclencheuse d'une SEP, mais va augmenter le risque de développement pathologique dans les familles.

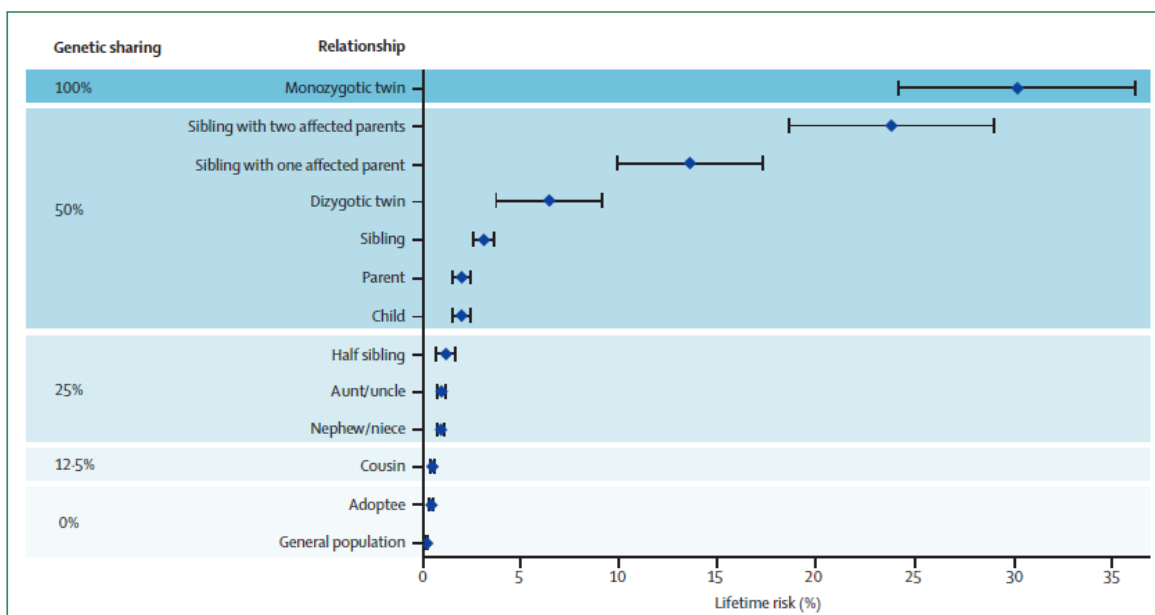


Figure 4 : Risque de développer la sclérose en plaques suivant le degré de parenté avec un individu atteint (16)

Lorsque l'on tente de comparer la susceptibilité héréditaire et l'influence environnementale, il est donc bien difficile de faire la part des choses. Les études menées sur les enfants adoptés et les demi-frères et sœurs suggèrent que les facteurs génétiques sont plus importants que l'influence de l'environnement.

Depuis les années '70', où une association entre l'haplotype HLA (Human Leukocyte Antigen) et le risque de SEP a été identifié, plusieurs études génétiques GWAS (Genome Wide Association Studies) ont été engagées et des gènes ont été clairement associés avec une susceptibilité pour la SEP.

Ces différentes variations génétiques pourraient non seulement influencer le risque de développer la SEP, mais également jouer un rôle dans l'hétérogénéité de l'évolution clinique (19).

III.1.1. Rôle de l'immunogénétique HLA

Les antigènes peptidiques, pour être reconnus par les lymphocytes T, doivent au préalable être rendus accessibles à un récepteur pour l'antigène présent à la surface du lymphocyte T (TCR). Cette fonction de présentation de l'antigène (peptide) est assurée par les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Ce sont des glycoprotéines de membrane qui assurent au système immunitaire une différenciation soi-non soi. Les gènes codant pour ces protéines sont localisés sur le bras court du chromosome 6. (20)

Le CMH est subdivisé en 3 régions :

- La région CMH de classe I comprend 3 gènes HLA de classe I, HLA-A, HLA-B, HLA-C.
- La région CMH de classe II comprend 3 paires de gènes HLA de classe II, HLA-DP (gènes DPA et DPB), HLA-DQ (DQA et DQB) et HLA-DR (DRA et DRB1).
- La région III, située entre les régions I et II, 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 TNF et pour les lymphotoxines (20)

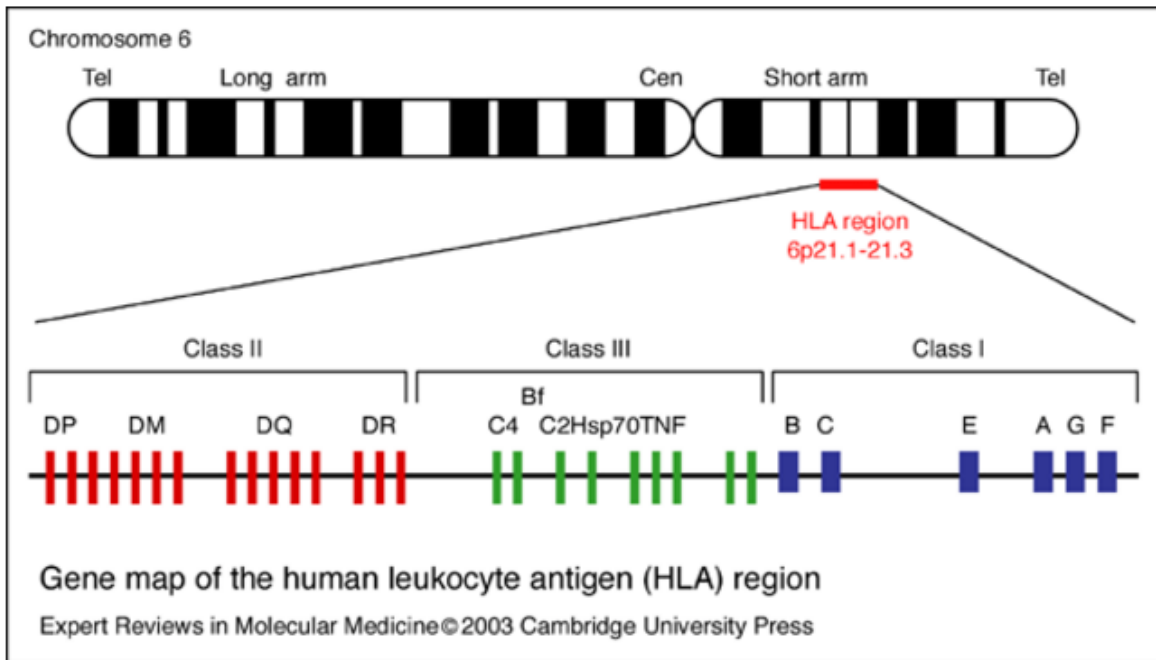


Figure 5 : Localisation de la région HLA sur le chromosome 6 (21)

Il a ainsi été bien démontré que les allèles de HLADR15 (plus particulièrement HLADRB1*1501) augmentent le risque relatif de SEP de 2 à 4 fois. Cette susceptibilité est liée au fait que cet allèle HLA est capable de lier un auto-antigène de la myéline avec une affinité suffisante pour développer une réponse des cellules T auto-immunes (19).

HLADRB1*15 a été associé de manière significative avec un phénotype féminin et un début précoce dans plusieurs études, et ce, dans toutes les formes cliniques (SEP-RR, SEP-SP ou SEP-PP). La fréquence de cet haplotype est effectivement beaucoup plus élevée chez les patientes atteintes de SEP que chez les sujets masculins.

Par contre, l'haplotype HLADRB1*04 pourrait présenter un effet protecteur vis-à-vis de l'inflammation et diminuer le risque de poussée.

Les allèles HLA pourraient dès lors influencer le risque et la durée de la phase inflammatoire de la maladie. Leur influence est très probable, bien que non encore clairement démontré (19).

III.1.2. Les régions non HLA

Depuis 2007, grâce à la publication d'études à très grande échelle et le repérage de nouveaux polymorphismes (Single Nucleotide Polymorphisms ou SNPs), de nombreux facteurs génétiques de prédisposition à la SEP ont pu être identifiés.

D'autres gènes de la réponse immunitaire sont maintenant connus avec une grande certitude, le récepteur à l'interleukine 2, le récepteur à l'interleukine 7, une tyrosine kinase (TYK2), un récepteur du Tumor Necrosis Factor (TNF) (18). La liste pourrait s'allonger en fonction du degré de reproduction (réplication) des études génétiques. Ces gènes codent tous pour des protéines de

l'immunité. Le système HLA possède probablement 40 % de l'effet génétique à lui seul. Les autres gènes ne joueraient qu'un faible rôle dans la susceptibilité puisque le risque pour les porteurs des allèles de susceptibilité n'est augmenté que d'un facteur de 1,3 à 1,5. Cela montre donc qu'il existe une multitude de gènes qui ont chacun un faible rôle (18).

Certains gènes qui ont été impliqués ne sont pas directement liés à la réaction immunitaire et par exemple le gène KIF1b est une protéine de l'axone, ce qui argumente le fait que la SEP est une réaction immunitaire contre les composants du système nerveux à la fois sur la myéline mais aussi sur l'axone (22).

III.1.3. Les facteurs infectieux

Depuis longtemps, de nombreux agents infectieux notamment neurotropes ont été suspectés dans la physiopathologie de la sclérose en plaques dont les virus d'Epstein-Barr (EBV), Herpès 6 (HHV-6), du Virus Varicello-Zonateux (VZV) et de rétrovirus endogènes (HERVs). L'analyse d'échantillons de LCR et du sang de patients atteints de SEP a permis de retrouver de manière plus importante que chez les non malades de l'ADN, de l'ARN et des anticorps dirigés contre des antigènes d'agents infectieux tels que le virus de l'Epstein Barr, l'herpès virus (HHV-6), le rétrovirus humain endogène (HERVs), et la bactérie *Chlamydia pneumoniae*. Ces virus pourraient être à la fois impliqués dans le déclenchement et l'évolution de la sclérose en plaques (23).

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. Il infecte plus de 90 % de la population. La plupart du temps, la primo-infection, asymptomatique, a lieu dans la petite enfance.

De multiples études sont en faveur de l'association entre virus EBV et la SEP. L'étude des militaires américains est intéressante sur le plan méthodologique, permet de conserver des échantillons d'une grande cohorte de militaires et ainsi d'étudier à travers le temps le sérum des sujets atteints d'une pathologie retenue, ici la SEP. Dans cette étude, il est bien démontré, que les sujets avec un taux élevé d'anticorps anti-EBV ont plus de risque de développer la SEP (24).

Toutefois, l'impact du virus EBV sur l'émergence de la maladie ne serait pas linéaire, il existerait un effet protecteur de l'infection par EBV, si elle est contractée précocement dans la vie, par exemple avant six ans. Alors que le contact avec le virus à un âge plus tardif, notamment à l'adolescence, serait un facteur de susceptibilité. Il existe des bases physiopathologiques pour incriminer le virus EBV et notamment des études comparatives structurales par cristallographie des associations peptide-HLA suggèrent des similitudes avec la protéine basique de la myéline (18).

Cela accrédite l'hypothèse que la SEP pourrait se développer dès lors qu'un agent infectieux présente dans sa structure un motif proche d'une protéine de la myéline ; ce qui, en quelque sorte, induirait une confusion du système immunitaire qui développe des cellules T pour neutraliser le virus EBV, mais qui par similitude attaquent la myéline.

Cependant, malgré de nombreuses recherches, il n'y a pas d'arguments, à l'heure actuelle, permettant d'affirmer que la SEP est une maladie infectieuse au même titre que la grippe ou le sida (25).

III.1.3.1. Le mimétisme moléculaire

La théorie du mimétisme moléculaire repose sur le fait que certains des antigènes des agents pathogènes exogènes (viraux ou bactériens) présentent des séquences peptidiques homologues avec des protéines du soi. Ainsi, se déclenche une réponse immunitaire vis-à-vis de l'antigène exogène mais aussi vis-à-vis des protéines du soi qui lui sont similaires (25).

Dans le cas de la SEP, cette théorie repose sur l'existence de réactions croisées entre des antigènes myéliniques MBP (Myelin Basic Protein) et des antigènes divers activant des CD4+. Des réactions croisées sont aussi observées avec HHV6, HSV ou EBV. Ces virus peuvent enclencher un processus autoimmunitaire contre la myéline car leur enveloppe présente des séquences d'acides aminés qui se retrouvent également dans la structure de la MBP (24,26).

Ainsi, les cellules T spécifiques de l'antigène de l'agent infectieux et un des peptides de la myéline pourraient être activés en périphérie lors d'une infection, ce qui les rendrait capables de traverser la BHE et d'entraîner une inflammation au sein du système nerveux central (SNC) (27).

III.2 Facteurs environnementaux

III.2.1. Hygiène

Au début de la décennie, le professeur J-F Bach a remarqué l'inversion des probabilités de développer une maladie infectieuse et auto-immune dans nos sociétés occidentales.

Il existe une chute vertigineuse des parasitoses, tuberculose, etc., mais il y a aussi augmentation du risque de diabète de type I, SEP, etc. La théorie de l'hygiène consiste à dire que bien que permettant une augmentation de l'espérance de vie, une meilleure hygiène, voire une hygiène trop importante dès le plus jeune âge, pourrait favoriser les maladies auto-immunes (figure 6). (18,28).

Les maladies auto-immunes (MAI) représentent la troisième cause de morbi-mortalité dans les pays industrialisés, derrière le cancer et les maladies cardiovasculaires (29).

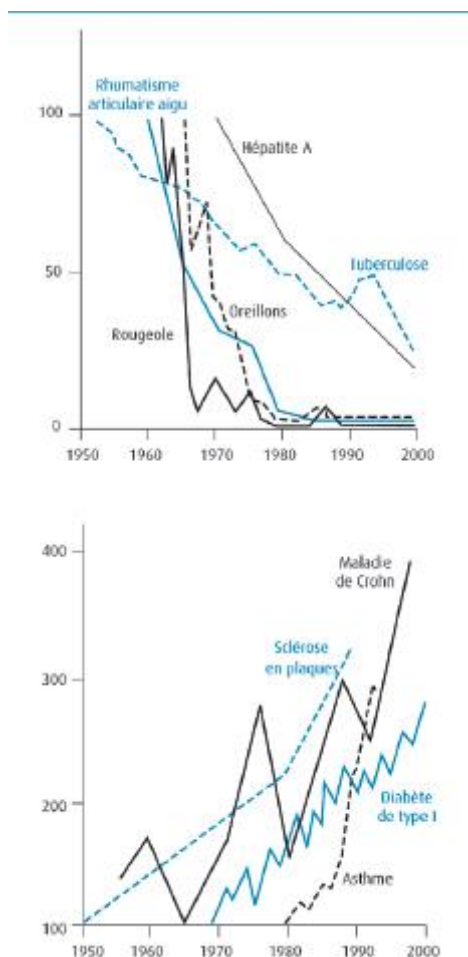


Figure 6 : Incidence des maladies infectieuses et auto-immunes au cours du temps (28)

Des données immunologiques soutiennent cette hypothèse : notamment, une étude a rapporté que les Argentins atteints de parasitoses intestinales produisent plus de lymphocytes T régulateurs (30). Ceci est en lien avec l'hypothèse du microbiome intestinal qui permettrait de pencher la balance immunitaire vers une réponse anti-inflammatoire (31).

III.2.2. Tabac

Les mécanismes par lesquels le tabac favorise la SEP sont mal connus, multiples et complexes car le tabac renferme plus de 1000 composés chimiques (32).

La nicotine agirait sur la perméabilité de la BHE en augmentant la concentration plasmatique de monoxyde d'azote (NO), et aurait pour conséquence l'influx de lymphocytes auto-réactifs au niveau du SNC. Les composés cyanidiques contenus dans la cigarette, dont l'oxyde nitrique serait toxique pour la myéline. La fumée de cigarette contient des oxydants, des éléments carcinogènes et mutagènes. Cette fumée provoquerait au niveau pulmonaire des réactions de stress oxydatif et proinflammatoire, qui réactiveraient les cellules mémoires auto-immunes (32).

D'après une méta-analyse qui reprend les résultats des 6 études prospectives et rétrospectives les plus pertinentes sur le sujet, 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 (33).

D'après une étude suédoise, il y aurait un risque d'avoir une SEP augmenté de 40 % chez les fumeuses et de 80 % chez les fumeurs. Ce risque apparaîtrait pour une consommation de moins de 5 paquets années (nombre de paquets fumés par jour x nombre d'année de tabagisme) et serait dose dépendante, c'est-à-dire que le risque de SEP augmente avec le nombre de paquets de tabac consommés. L'augmentation du risque de SEP associée au tabagisme persisterait jusqu'à 5 années après son arrêt (33). Cette même étude montre que l'utilisation du tabac à priser n'augmenterait pas le risque de SEP ce qui tendrait à prouver que la nicotine n'est pas la substance responsable (32).

Concernant le rôle du tabagisme sur l'évolution de la SEP, le suivi sur 6 ans de 122 patients atteints de SEP dont 76 étaient fumeurs, révélait un risque plus important d'évoluer vers une forme progressive chez les fumeurs ($p=0,006$). Ce risque serait d'autant plus important et précoce que le tabagisme avait débuté tôt avant l'âge de 15 ans ($p=0,005$).

Le risque de passage en forme secondairement progressive serait multiplié par 3 chez les fumeurs (35).

III.2.3. Vitamine D

Il n'y a pas que dans la SEP que la Vitamine D a été impliquée, il y a des données dans d'autres maladies auto-immunes, notamment le lupus, le diabète de type 1 et la polyarthrite rhumatoïde (36).

Il n'y a ce jour pas de données suffisantes pour conseiller aux patients de prendre de la vitamine D (36).

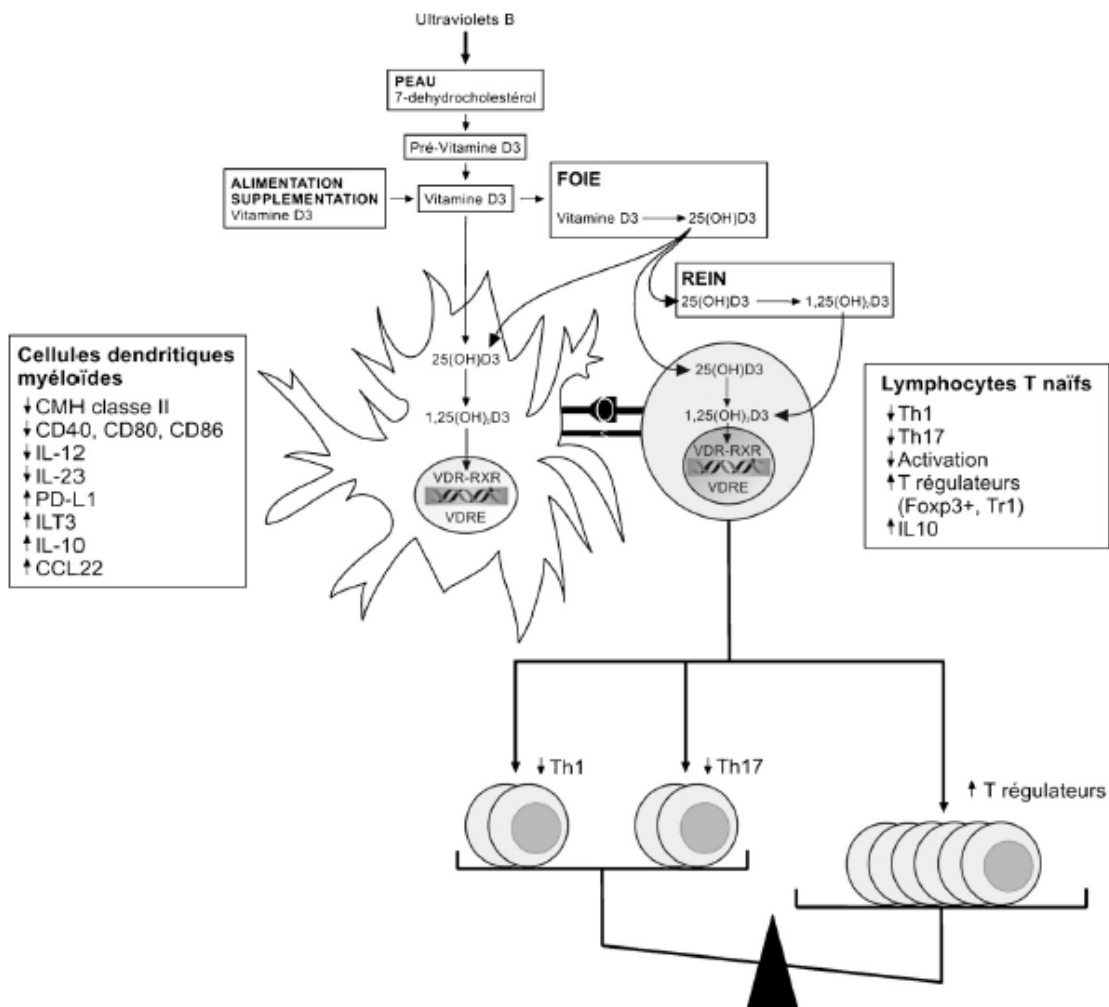


Figure 7 : Cibles de la Vitamine D dans le système immunitaire (37)

La vitamine D provient de l'alimentation et de la supplémentation, mais surtout de l'exposition aux ultraviolets B qui entraînent au niveau de l'épiderme la conversion du 7-déhydrocholestérol en pré-vitamine D3, rapidement convertie en vitamine D3 native. La vitamine D native subit une double hydroxylation pour devenir biologiquement active, au niveau du foie et du rein respectivement.

Les cellules dendritiques expriment le récepteur nucléaire à la vitamine D (VDR) à l'état basal, les lymphocytes T et B essentiellement à l'état activé. Les macrophages et les cellules dendritiques

expriment les enzymes nécessaires aux deux étapes d'hydroxylation de la vitamine D native, alors que les lymphocytes T activés et les lymphocytes B n'expriment que la 1 α -hydroxylase.

De façon schématique, les cellules dendritiques, « sentinelles » du système immunitaire, capturent l'antigène en périphérie, migrent vers les organes lymphoïdes secondaires, où elles initient la réponse immunitaire primaire en présentant l'antigène aux lymphocytes T naïfs. Pendant leur migration, elles subissent un processus de maturation augmentant leurs propriétés immunostimulatrices (38).

Les cellules dendritiques myéloïdes (M-DC) sont les cellules présentatrices d'antigène les plus efficaces mais peuvent être, selon les conditions, immunogènes ou tolérogènes. C'est en partie *via* cette action sur les cellules dendritiques myéloïdes M-DC que le calcitriol induit, à partir de lymphocytes T naïfs, la différenciation de lymphocytes T régulateurs, tels que les lymphocytes T régulateurs exprimant Foxp3, mais également les lymphocytes T régulateurs de type 1 sécréteurs d'IL-10 (Tr1), et va diminuer la production des lymphocytes Th1 et Th17 (38).

Les mécanismes impliqués dans la différenciation en lymphocytes T régulateurs induite par les M-DC régulatrices sont vraisemblablement multiples. (36,37)

III.2.4. Migration

Différentes études sur les immigrants d'Afrique du Sud, d'Israël, d'Hawaï, et d'Angleterre ont montré une corrélation entre le risque de SEP et le lieu de vie durant l'enfance.

Ainsi, une migration durant l'enfance d'une région à haut risque à une région à faible risque diminuerait le risque d'avoir une SEP, et à l'inverse, un mouvement d'une zone à faible risque à une zone à haute prévalence augmenterait le risque de SEP en comparaison avec la population d'origine qui n'a pas migré (16).

III.2.5. Alimentation

De nombreuses études sur le régime riche en graisses saturées ont été menées en SEP.

Une alimentation riche en gras saturés diminue la fluidité des membranes, mène à la production de cholestérol et contribue à la formation de molécules inflammatoires, des facteurs nuisibles dans la sclérose en plaques. En 2003, Swank et Goodwin ont rapporté que la restriction en gras saturés à moins de 20g/jour induisait la rémission de la maladie et produisait des effets bénéfiques chez les patients atteints de sclérose en plaques. (38)

L'hypothèse d'un lien entre la consommation de lait et la sclérose en plaques a émergé dans le milieu des années 1970. Plus tard, des études épidémiologiques ont soutenu cette hypothèse (40,41).

Une étude a montré la relation entre la prévalence de la SEP et la consommation de produits laitiers dans 27 pays et 29 populations dans le monde. Une bonne corrélation entre le lait de vache et la prévalence de la SEP ($p = 0,836$) a été trouvée; cette corrélation était hautement significative ($p < 0,001$). Une corrélation faible mais néanmoins significative a été obtenue avec la consommation de crème ou de beurre ($p = 0,619$ et $p = 0,504$, respectivement). Aucune corrélation n'a été trouvée pour le fromage.

Ces résultats suggèrent que le lait de vache pourrait contenir des facteurs - qui ne sont plus présents dans le lait transformé - influençant l'aspect clinique de la SEP (41).

Récemment, le régime hyper sodé fait l'objet d'un postulat dans l'induction du développement de maladies auto-immunes, *via* l'induction des cellules T17 (42)

III.2.6. Obésité et régime

Il a été récemment reporté dans différents modèles de souris que l'obésité pourrait induire une sur-expression des lymphocytes Th17, avec possible augmentation des maladies auto-inflammatoires comme la SEP ou même les colites (43).

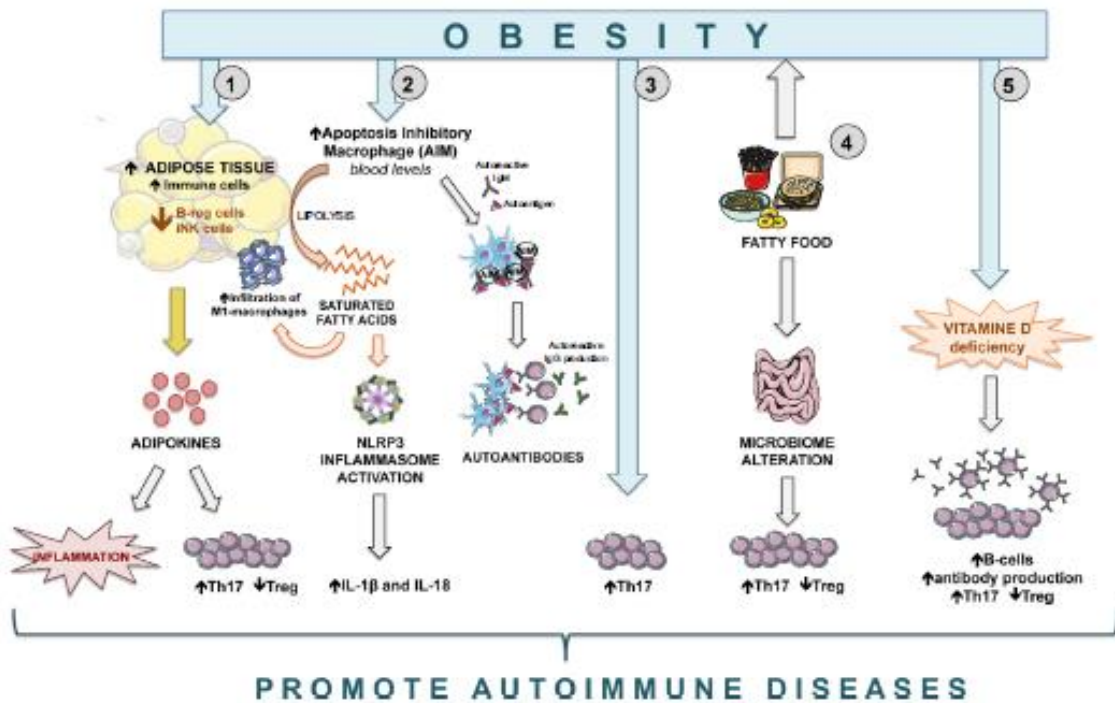


Figure 8 : Obésité : principaux mécanismes pouvant engendrer un dysfonctionnement immunitaire (43)

L'augmentation du tissu adipeux induit l'augmentation d'adipokines, responsable d'une réponse pro-inflammatoire et d'une rupture de la balance Treg/Th17, en faveur d'une sur production de Lymphocyte Th17.

Le régime des pays occidentaux, pourrait engendrer un dérèglement de la flore intestinale. Ce dérèglement engendrerait une profonde modulation de la réponse immunitaire du microbiote intestinal et de la balance Th17/Treg, en faveur encore une fois des Lymphocytes Th17.

L'obésité induit une déficience en vitamine D et donc une augmentation de Lymphocytes TH17, de lymphocytes B d'anticorps et une diminution de lymphocytes T reg.

Plusieurs études ont investigué l'impact de l'obésité durant l'enfance et l'adolescence sur le développement de SEP.

Pour commencer, deux grandes études, l'une sur deux cohortes de plus de 200 000 femmes américaines (44) et l'autre, une étude cas-témoin suédoise (45), ont rapporté que le risque de développer une SEP chez les sujets jeunes ayant un IMC ≥ 30 kg / m² étaient doublé par rapport

aux sujets de même âge et de poids normal. Il faut quand même préciser que ces études ont présenté des biais, par contre cette tendance a été confirmée par la suite dans des études ultérieures (46-47).

Effectivement, dans une étude de cohorte prospective, Munger et al. (46) ont trouvé que L'IMC entre 7 et 13 ans était associé à une augmentation significative de 1,61 à 1,95 du risque SEP chez les filles.

De même, une autre étude a identifié un risque plus élevé de SEP et de syndrome cliniquement isolé chez les filles adolescentes atteintes d'obésités morbides ($IMC \geq 35 \text{ kg / m}^2$) avec un Odd's ratio (OR) = 2,57. (47)

L'obésité agit aussi sur nos gènes. Fait intéressant, une étude a étudié les interactions entre génotype HLA et état de l'IMC. De nombreux allèles ont été identifiés pour la prédisposition à la SEP, l'allèle HLA-DRB1*15 conférant un risque trois fois plus élevé, et l'allèle HLA-A*02 étant protecteur avec un risque deux fois plus faible. En utilisant deux études cas-témoins, les auteurs ont montré que les sujets avec un $IMC \leq 27 \text{ kg / m}^2$ et les deux génotypes de risque (porteur de DRB1*15 et absence de A*02) affichaient un OR = 5.1-5.7 alors que le même génotype pour les sujets avec un $IMC \geq 27 \text{ kg / m}^2$ rendu un OR = 13,8-16,2 dans les deux cohortes. (48)

L'adiponectine et la leptine sont des hormones retrouvées en grande quantité chez le sujet obèse avec un rôle important dans la balance inflammatoire. Chez un sujet obèse, il y a un fort taux de leptine, de visfatine et un taux faible d'adiponectine, profil qui est également observé chez les patients obèses atteints de SEP. Ce profil hormonal a été corrélé à des niveaux plus élevés des médiateurs de l'inflammation (CRP, $TNF\alpha$, IL-1 β) et une diminution des cellules Foxp3 Treg. (43)

Piccio et al. ont montré que les souris déficientes en adiponectine développaient une maladie plus grave sur le plan clinique et histologique, avec des quantités plus élevées d'IFN γ , IL-17, $TNF\alpha$ et IL-6, et moins de cellules Treg que les souris de type témoins (49).

La leptine a fait des preuves dans l'induction de la SEP chez la souris. En effet, Matarese et al. ont étudié le rôle de la leptine dans plusieurs expériences sur des modèles murins atteints de SEP. Il a été rapporté, sur les observations des souris déficientes en leptine, qu'elle était nécessaire à l'induction et à la progression de l'EAE en transformant la réponse immunitaire Th2 en Th1 [43].

Le mécanisme physiopathologique est compliqué mais engendre un profil proinflammatoire Th1 et une diminution des T reg ce qui supposerait avoir un impact sur la maladie.

Malgré des rapports qu'un taux élevé de cholestérol, l'hypertension artérielle, les problèmes cardiovasculaires, le diabète et l'obésité peuvent augmenter la progression et la sévérité de la pathologie, l'absence de données robustes ne permet pas de corréler directement le régime alimentaire et l'obésité à la SEP (50).

III.2.7. Vaccin HBV

La vaccination se définit par l'administration artificielle à l'individu de l'agent infectieux contre lequel on veut le protéger. Cet agent infectieux peut être inactivé ou vivant mais atténué. Ainsi, son système immunitaire développera une réponse immune vis-à-vis l'agent infectieux avec anticorps et cellules spécifiques. L'objectif est de protéger le sujet vis-à-vis de l'exposition naturelle à l'agent infectieux.

Les médecins ont toujours redouté que les vaccinations n'aggravent les maladies inflammatoires et, plus particulièrement, les maladies auto-immunes. Ce débat a été relancé à la suite de la campagne de vaccination de masse contre l'hépatite B pratiquée chez l'adulte en France, au milieu des années 1990.

Trois études, menées aux USA et au Canada, avec des résultats concordants, ont été rapportées dans des revues médicales prestigieuses : il n'y a pas d'augmentation du risque de début de SEP suite à une vaccination contre l'hépatite B.

L'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, ancienne ANSM) en 2010 a produit un travail de synthèse dans le cadre d'une réflexion collective et validée. Les conclusions sont, d'un point de vue épidémiologique, sans ambiguïté : il n'y a pas d'augmentation du risque de développer une sclérose en plaques après une vaccination contre l'hépatite B (51).

IV. Physiopathologie

La SEP est une maladie inflammatoire et démyélinisante du SNC. Les plaques de démyélinisation, qui sont une atteinte de la myéline au niveau de la Substance blanche du système nerveux sont responsables d'une altération de la conduction nerveuse entraînant ainsi un handicap fonctionnel de la localisation de ces plaques. Dans un second temps il peut y avoir une dégénérescence axonale. (Figure 9)

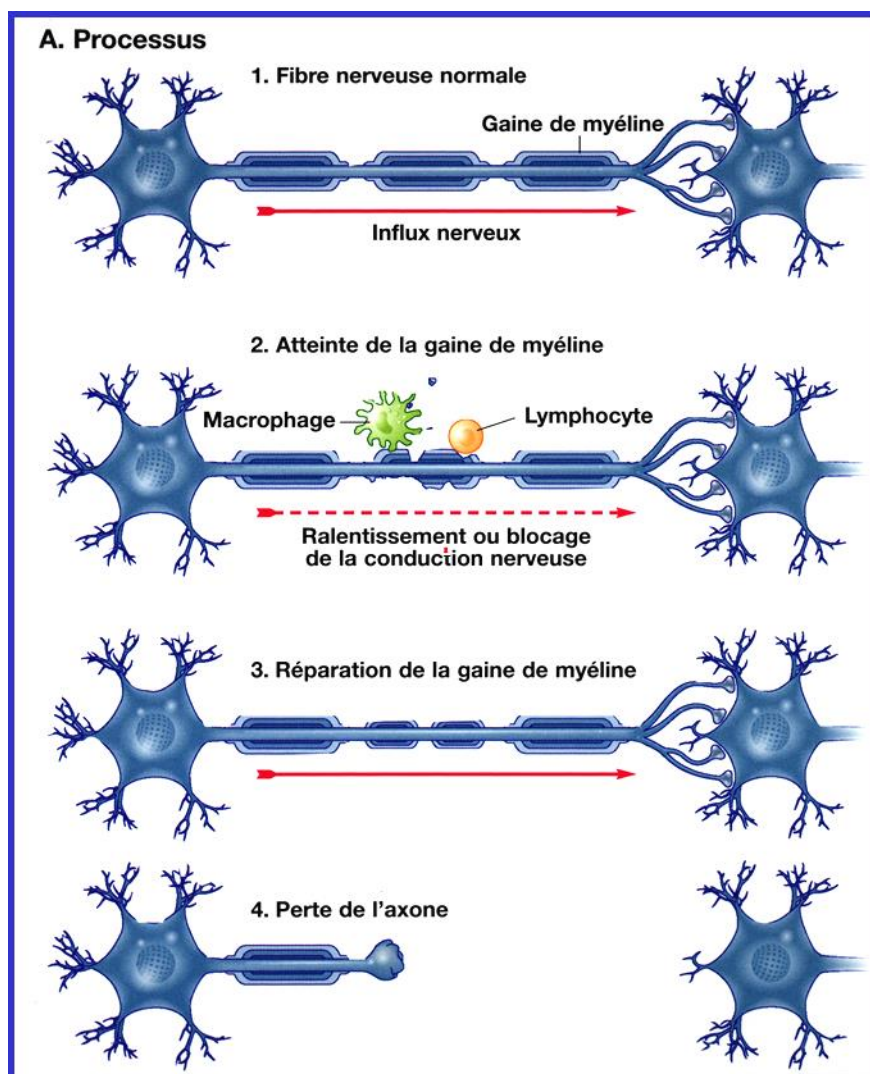


Figure 9. Physiopathologie de la sclérose en plaques (52)

Ces plaques sont caractérisées par la présence d'un infiltrat inflammatoire essentiellement composé de macrophages et de LT. Il existe 4 profils de plaques.

IV.1. Anatomopathologie : les plaques de démyélinisation

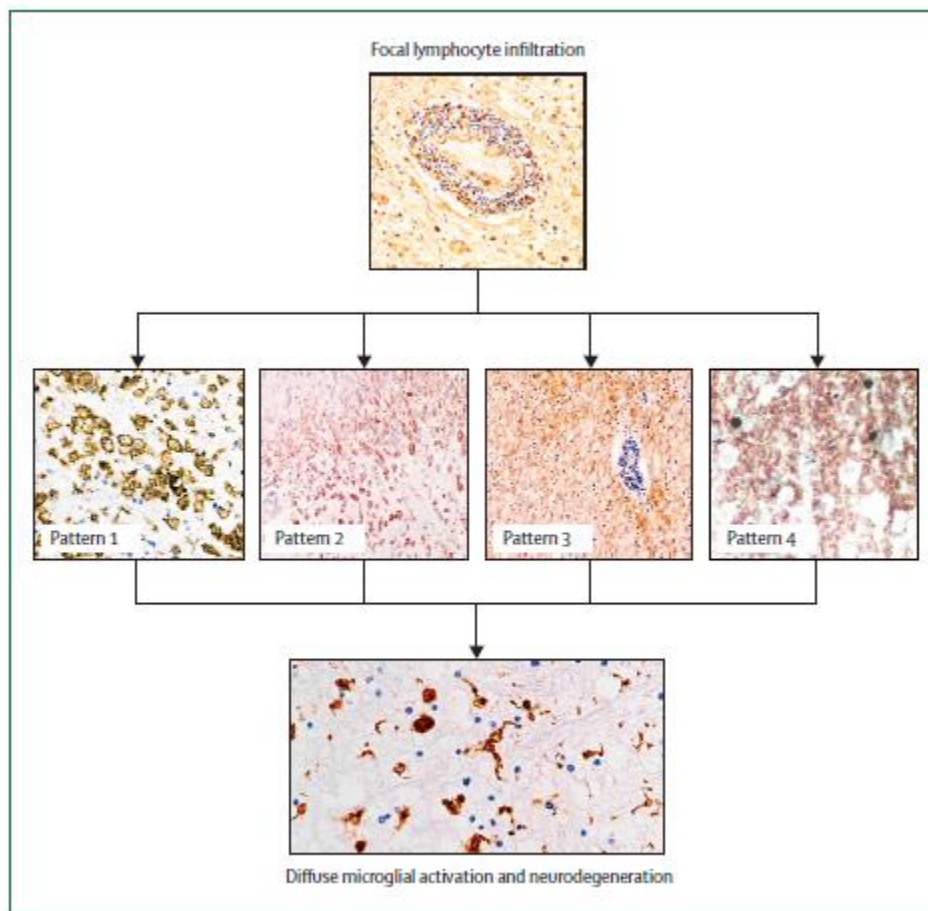


Figure 10 : Les 4 différents profils de plaques (16)

La composition cellulaire et les molécules impliquées peuvent être différentes d'un patient à un autre et être décrites en quatre profils. C'est ce qui a été présenté à l'issue d'une étude des lésions activées prélevées à partir de tissus humains *post-mortem* (53).

Ces profils prennent en compte la présence et la quantité de cellules immunitaires, de complément et d'anticorps, ainsi que la perte myélinique et l'apoptose oligodendrocytaire.

Les différents profils sont décrits ci-dessous.

- Profil 1 : retrouvées dans 15% des patients, il correspond à une prépondérance de lymphocytes T et de macrophages activés, avec comme molécules effectrices le $TNF\alpha$, les radicaux libres et l' $IFN-\gamma$.
- Profil 2 : retrouvées dans environ 58% des biopsies, il correspond à la prédominance d'anticorps et de complément. Des anticorps anti-MOG et anti-MBP sont retrouvés au sein

des lésions. Le mécanisme de destruction de la myéline semble médié par l'immunité humorale.

- Profil 3 : trouvées dans 26% des patients, on y retrouve une démyélinisation active avec une atteinte oligodendrocytaire. Il y a une absence de remyélinisation, d'immunoglobuline et de dépôt du complément .
- Profil 4 : Lésions extrêmement rares, trouvées dans seulement 1%. Elles sont caractérisées par une atteinte dégénérative des oligodendrocytes. Ce profil est surtout présent dans les formes progressives de SEP.

L'hétérogénéité des plaques illustrent bien les différents mécanismes de démyélinisation qui existent en SEP. (53,54)

IV.2. Aspects cliniques

IV.2.1. Phénotypes cliniques de la SEP

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

- La SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) (85%) : Elle débute vers 30 ans et est composée exclusivement de poussées, qui peuvent laisser des séquelles qui restent stables entre deux épisodes. Les poussées sont l'apparition clinique des plaques 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.
- La SEP secondairement progressive (SEP-SP) : Ce type de SEP est l'évolution tardive de la forme précédente, une phase de progression succédant à la phase rémittente. Elle peut toucher en théorie tous les patients initialement rémittents, après une période plus ou moins longue de 15 à 20 ans en moyenne .
- La SEP progressive primaire (SEP-PP) (15%) : Cette forme est plus grave, et débute en moyenne un peu plus tardivement vers 40 ans. C'est une forme progressive d'emblée, ou la progression est présente dès le début sans aucune amélioration et sans poussée ni rémission.

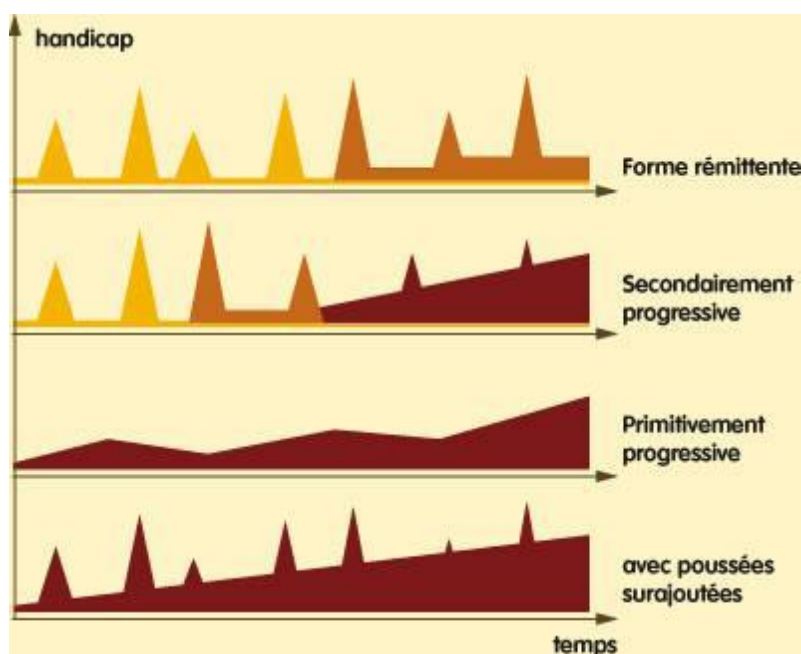


Figure 11 : Évolution du handicap pour les trois formes de sclérose en plaques au cours du temps (5).

IV.2.2. Les poussées et le Syndrome Clinique Isolé (SCI)

La définition d'une poussée est l'apparition d'un nouveau symptôme pour une période minimale de 24 heures en l'absence de fièvre. Pour être distinctes, deux poussées doivent être séparées par un intervalle d'au moins 30 jours.

Il faut au moins deux poussées pour poser un diagnostic de SEP. Après un seul épisode de symptômes neurologiques, on ne peut pas dire qu'il s'agit de la SEP, alors on appelle cette première poussée un syndrome clinique isolé (SCI). (8)

Le SCI est 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 peut évoluer en SEP.

Pour poser un diagnostic de SCI, les symptômes du sujet atteint doivent être caractéristiques d'une poussée de SEP – qu'il s'agisse d'une névrite optique, de symptômes révélateurs d'une atteinte du tronc cérébral ou du cervelet, ou d'une myélite – et le neurologue doit constater des signes tout aussi caractéristiques d'une poussée à l'examen neurologique. Au cours de cet épisode, le sujet atteint peut présenter un seul trouble neurologique (atteinte monofocale), ou plus d'un trouble neurologique à la fois (atteinte multifocale).

Les sujets avec un diagnostic de SCI peuvent ou non développer ultérieurement une SEP. Les études ont démontré que lorsque le SCI est accompagné de lésions visibles à l'IRM qui sont semblables à celles que l'on observe en SEP, le risque d'avoir un second épisode et d'en arriver à un diagnostic de SEP est plus élevé (environ 80 % en 10 ans). Lorsque le SCI n'est pas accompagné de lésions typiques de la SEP, le risque d'être atteint de la maladie demeure relativement faible (environ 20 % en 10 ans). (59)

IV.2.3. Le syndrome radiologiquement isolé

Le syndrome radiologiquement isolé (SRI) 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 (traumatismes crâniens, endocrinopathies...). 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 montre la présence de nouvelles lésions hyperintenses en T2 ou des prises de contraste après injection de gadolinium, le RIS est qualifié de RIS à haut risque de développer un événement clinique et ainsi d'évoluer en SCI et SEP (57).

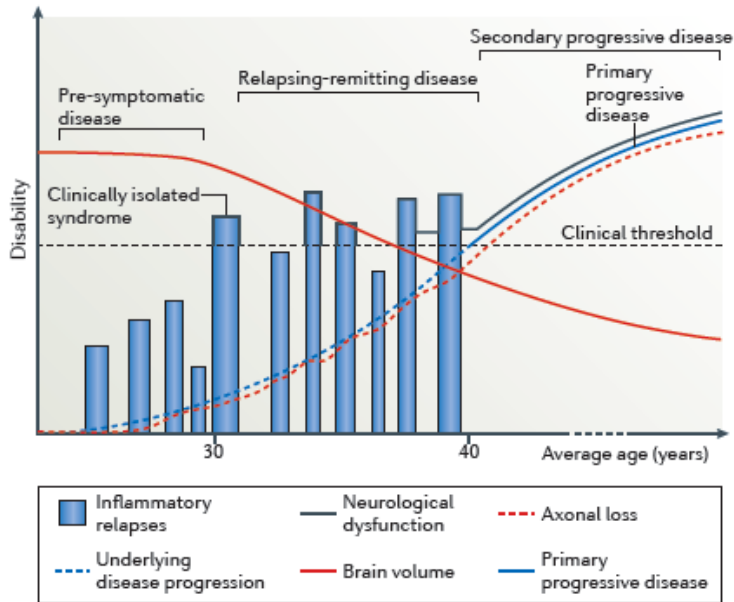


Figure 12 : Evolution différentielle de la SEP (58)

L'inflammation est très présente lors de la phase rémittente puis diminue lors de la phase progressive (ou la perte axonale prédomine). Ainsi, comme on peut le voir sur ce schéma, 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, le volume cérébrale diminue beaucoup plus rapidement qui va engendrer un handicap élevé et irréversible. (58)

IV.2.4. L'échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS)

L'échelle Expanded Disability Status Scale (EDSS), bien que critiquée, reste aujourd'hui l'échelle de référence de cotation clinique de base à tous les neurologues pour évaluer le handicap lié à la SEP des patients.

Elle a été proposée par en 1983 par l'américain et neurologue JF Kurtzke.

L'examen neurologique standardisé évalue huit systèmes ou paramètres fonctionnels :

- Fonction pyramidale
- Fonction cérébelleuse
- Fonction sensitive
- Fonction du tronc cérébral
- Fonction urinaire et du transit intestinal
- Fonction visuelle
- Fonction mentale
- Autres fonctions

Pour le détail de la grille d'évaluation de chaque système fonctionnel voir l'annexe 2.

Le score global de l'échelle se mesure sur une échelle de 0 à 10, et permet d'évaluer le handicap générée par la SEP. (55)

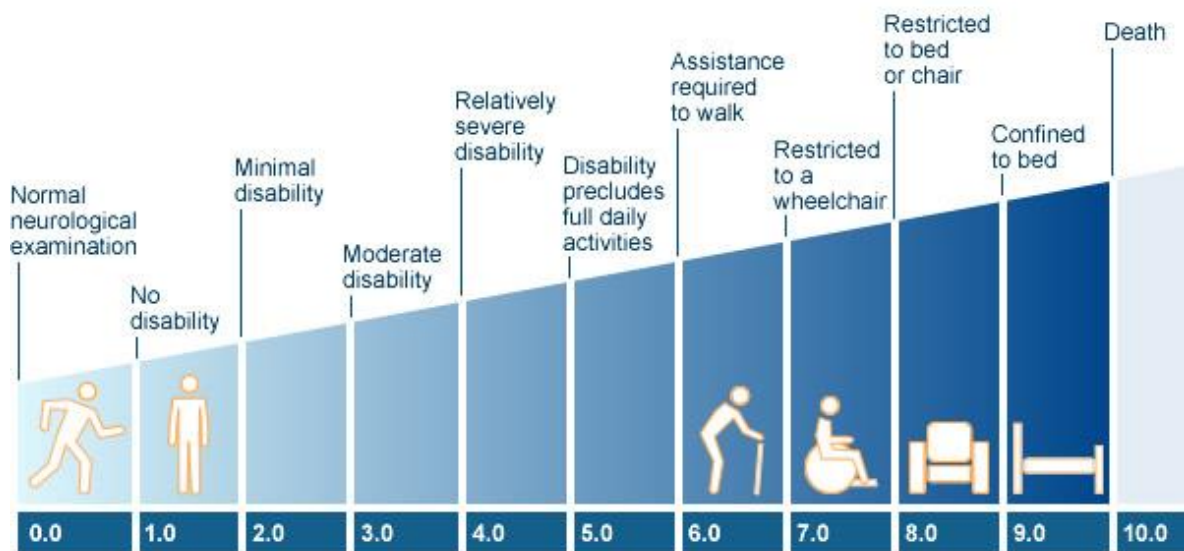


Figure 13 : L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) (59)

IV.3 Désordres auto-immuns

Les progrès faits sur la compréhension des mécanismes de la physiopathologie de la SEP ont permis d'avoir une vision plus claire des acteurs en jeu. Il faut retenir que la plupart des cellules de la cascade immunitaire peuvent être impliquées dans cette maladie. Il n'en reste pas moins qu'il existe des acteurs majeurs, tels les lymphocytes T CD4, T régulateurs, les lymphocytes T CD8, les lymphocytes B ou les macrophages que nous allons voir par la suite dans cette partie (18).

Sur un plan mécanistique, la SEP est considérée comme une maladie auto-immune. Les premiers arguments impliquant le système immunitaire dans le développement de la SEP proviennent des modèles animaux d'encéphalite auto-immune expérimentale (EAE). En effet, l'injection d'extraits de cerveaux de lapin chez le singe est suivie, chez certains sujets, par une infiltration de cellules immunitaires et par une démyélinisation périvasculaire dans le SNC ressemblant à ce qui est observé dans la maladie humaine. (27)

La nature multifactorielle de la SEP, impliquant potentiellement différentes interactions gène-environnement comme déclencheurs, suit un processus inflammatoire multicellulaire complexe qui évolue tout au long de la maladie et qui commence en dehors du SNC (58).

Nous allons voir dans un premier temps les acteurs majeurs de cette maladie, puis les différentes étapes qui définissent la SEP comme la communauté scientifique la connaît aujourd'hui.

IV.3.1 Les lymphocytes T (LT)

L'implication des LT dans la SEP est depuis longtemps démontrée par les données expérimentales obtenues chez l'homme et dans le modèle animal de la maladie. En effet, ces cellules sont présentes au sein même des lésions du SNC avec une répartition oligoclonale évoquant une sélection antigène-dépendante (60,61).

La SEP est classiquement considérée comme une maladie médiée principalement par les LT CD4+, notamment grâce aux nombreuses études développées sur le modèle de l'EAE (62). Comme la figure 14 l'illustre, en fonction des différents médiateurs cytokiniques, le LT CD4+ naïf peut se différencier en 3 principaux sous types de populations *helper* :

- Lymphocyte CD4+ Th1 (profil pro inflammatoire)
- Lymphocyte CD4+ Th17 (profil pro inflammatoire)
- Lymphocyte CD4+ Th2 (profil anti inflammatoire)

Dans la sclérose en plaques, les LT CD4+ Th1 et Th17 sont les acteurs les plus représentatifs (27).

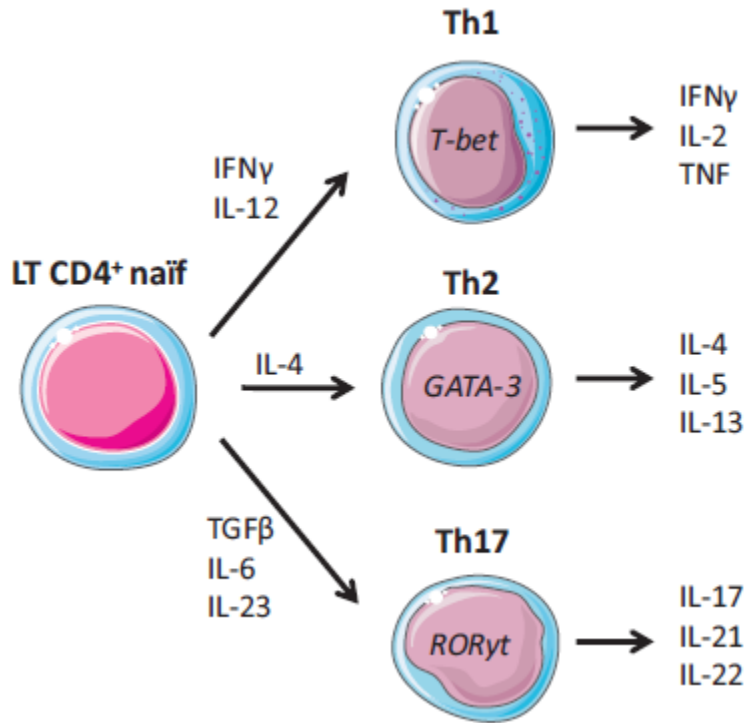


Figure 14 : Différenciation des LT CD4+ naïfs en fonction des cytokines (27)
(les facteurs de transcription sont en italique)

IV.3.2 Implication des LT CD4+ helper Th1 et Th17

Chez l'homme, il a été montré que l'augmentation de l'activité de la maladie était corrélée à une augmentation d'expression d'IFN- γ et d'interleukine 12 (IL-12) dans le SNC et le liquide céphalorachidien (LCR) de patients. De plus, l'administration d'IFN- γ exacerbe la maladie (63,64). 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) (65).

Ces cellules de type Th1 activées vont alors sécréter d'importante quantité d'IFN- γ , d'IL2 et TNF α , cytokines proinflammatoires.

Les cellules Th1 sont mobilisées préférentiellement pour éliminer les agents pathogènes intracellulaires (27).

Dans les années 1990, certaines observations ont suggéré que les LTh1 n'étaient peut-être pas la seule sous-population de LT CD4+ impliquée dans la maladie. Des expériences ont montré que les souris déficientes en IFN- γ induisaient toujours l'EAE (27).

Une étude a montré que des cellules Th17 spécifiques de la PLP (Proteolipid protein) induisaient un phénotype d'EAE et étaient présents dans le SNC des animaux en EAE en phase aiguë. 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 cellules Th 17 produisent ainsi les IL17, 21 et 22 (27).

Au niveau anatomopathologique, la quantité de LT producteurs d'IL-17 est augmentée dans les lésions actives ou en bordure des lésions chroniques actives (80 % des LT produisent de l'IL-17, contre 20 % dans les lésions inactives). On retrouve aussi de l'IL-23 au niveau des lésions actives et

chroniques actives. Ce qui marque l'importance des LTh17 dans la phase aigüe de la pathologie (66,67).

La complexité des interactions entre LT Th1 et Th17, ainsi que leur implication respective dans la physiopathologie de la maladie reste encore peu claire et nécessite de poursuivre les investigations.

Les traitements inhibiteurs des LT CD4+ n'ont pas amélioré la maladie, suggérant l'implication d'autres populations cellulaires dans le développement de la SEP (68).

IV.3.3 Les lymphocytes CD8+

Les LT CD8+, par leurs effets cytotoxiques, semblent de meilleurs acteurs que les LT CD4+ pour induire directement des lésions au sein du SNC (62).

Pour exercer leur effet cytolytique, les LT CD8+ doivent reconnaître les peptides antigéniques associés au CMH de classe I 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 potentielles pour la lyse par les LT CD8+. Les LT CD8+ s'activent donc par leur le TCR avec le complexe CMH de classe I / peptide porté par la CPA.

Les LT CD8+ produisent également de l'IL-17 retrouvé dans les lésions actives mais pas dans les lésions inactives. Ils jouent donc un rôle important dans la phase aigüe de la maladie.

Chez l'homme, les LT CD8+ sont retrouvés au sein des lésions de SEP en plus grande proportion que les CD4+ (27).

IV.3.4 Les Lymphocytes T régulateurs

Les cellules Treg naturels (nTregs) sont des LT CD4+ issus du thymus, et caractérisés par l'expression du marqueur extracellulaire CD25 et du facteur de transcription FoxP3 (69).

Ils contrôlent la prolifération d'autres lymphocytes T effecteurs. Ils sont nécessaires au maintien de la tolérance immunitaire, c'est-à-dire qu'ils permettent la tolérance des antigènes du soi et des antigènes non dangereux, ils suppriment aussi les effets des lymphocytes T effecteurs en fin de réaction immunitaire. Ainsi, si les Tregs ont un défaut, la tolérance immunitaire n'est plus assurée et des lymphocytes T effecteurs peuvent s'en prendre à des antigènes sur des cellules du soi, et causer une maladie auto-immune.

IV.3.5 Les lymphocytes B

Le rôle des lymphocytes B (LB) et des anticorps dans la physiopathologie de la SEP est de plus en plus reconnu. L'un des premiers arguments est la présence de bandes oligoclonales d'immunoglobulines (Ig) dans le LCR de plus de 95 % des patients (70,71). On retrouve des LB et anticorps dans les lésions actives.

En dehors de la production d'anticorps via leur différenciation en plasmocytes, les LB remplissent des fonctions qui entrent certainement en jeu dans la physiopathologie de la SEP.

Ils peuvent par exemple présenter des antigènes aux LT. Ainsi, une étude récente a montré que les LB mémoires de patients pouvaient entraîner une prolifération et une production d'IFN- γ par les LT CD4+ en réponse à une stimulation par des antigènes de la myéline.

Ils peuvent aussi produire cytokines et chémokines, modulant ainsi la réponse et le recrutement des LT.

Les traitements utilisés montrent aussi que les LB ont un rôle dans la physiopathologie de la SEP : comme l'ocrelizumab, anticorps monoclonal anti-CD20, déplaçant les LB, qui réduit les lésions inflammatoires visibles à l'IRM (27).

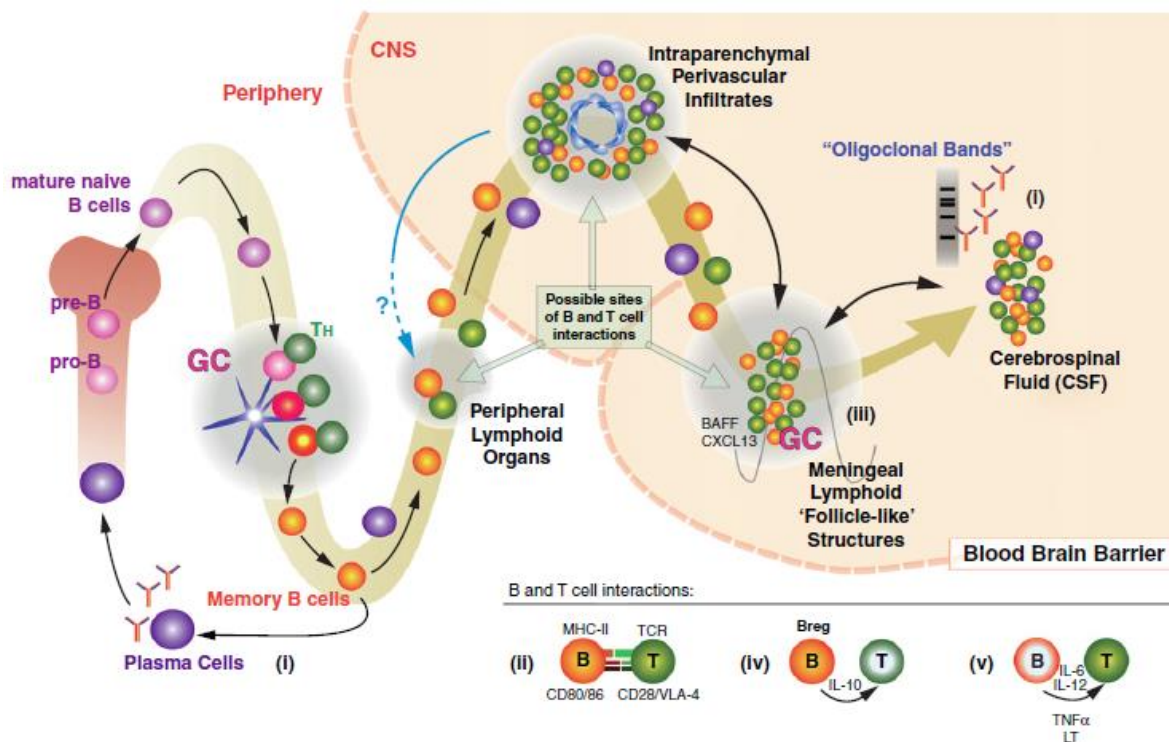


Figure 15 : Développement et migration des lymphocytes B : représentation de leur implication dans la sclérose en plaques (70)

La figure 15 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) et dans une présentation des peptides au LT, la synapse complète avec le couple CD40-CD40L engagera des phénomènes d'hypermutation somatique (mutations des régions variables du récepteur des cellules B : BCR) et de commutation de classe (changement d'isotype). Ce processus assure une sélection des LB doués d'une meilleure affinité pour l'antigène, avec des anticorps plus efficaces et des cellules mémoires plus spécifiques si une deuxième infection se développait.

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, produisant localement des IgG avec une distribution oligoclonale (70)

IV.3.6 Dérégulation périphérique

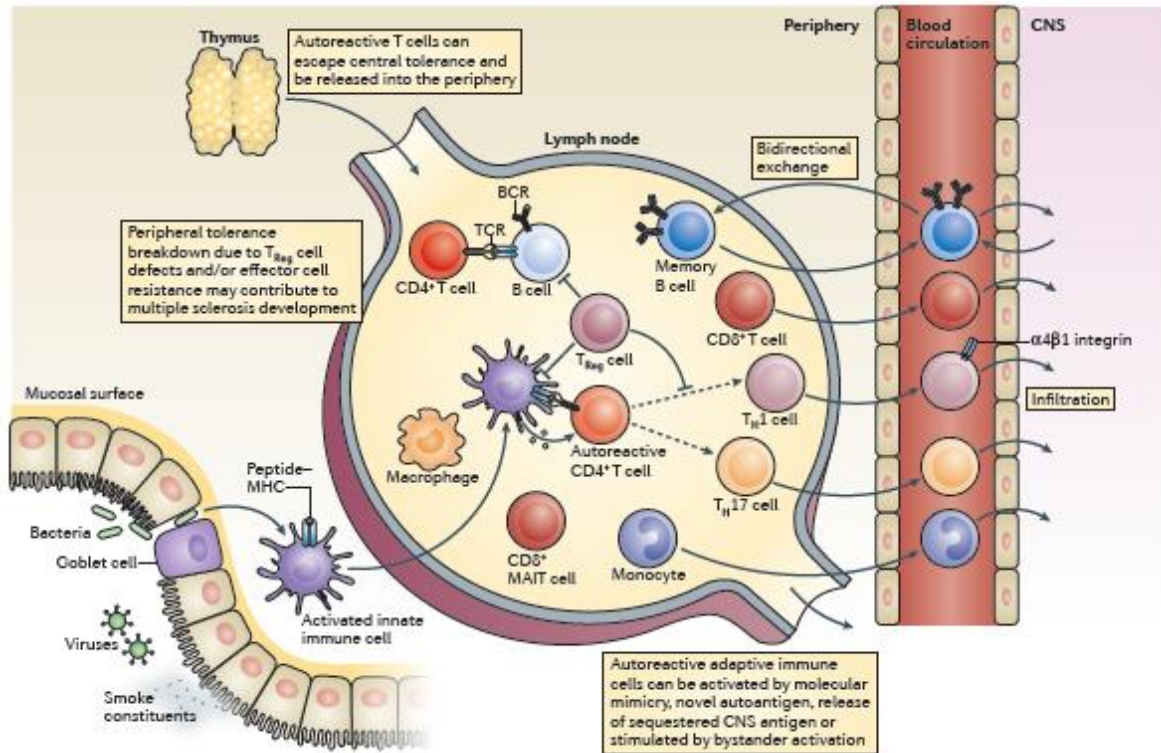


Figure 16 : Dérégulation du système immunitaire en périphérie (58)

La tolérance centrale se fait dans le thymus pour les lymphocytes T et la plupart des lymphocytes T autoréactifs sont éliminés. Cependant, ce processus est imparfait, et certains lymphocytes auto-réactifs sont libérés en périphérie.

Pendant l'étape de tolérance périphérique, le thymus ayant gardé les cellules autoréactives en échec, on y trouve donc peu de lymphocytes B et T activés.

Les LT auto-réactifs pourraient s'activer en périphérie par mimétisme moléculaire 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) (27).

Une hypothèse explicative serait en faveur d'un défaut de régulation périphérique.

Une fois activé, les lymphocytes T CD8 +, cellules différenciées CD4 + Th1 et Th17, lymphocytes B et les cellules immunitaires innées peuvent infiltrer le SNC, conduisant à l'inflammation et au dommage tissulaire. Les cellules B une fois matures peuvent soit se différenciées en plasmocytes sécréteurs d'anticorps soit en cellules B mémoires; ces dernières peuvent ainsi activer les lymphocytes auto-réactifs qui pénètrent alors dans le SNC. Les lymphocytes B peuvent entrer et sortir du SNC, pour passer dans les ganglions lymphatiques et promouvoir d'autres dommages à travers l'activation d'autre LT (58)

IV.3.7 La Barrière Hémato-Encéphalique (BHE)

À la fin des années quarante, Sir Peter Medawar, co-Prix Nobel de médecine en 1960 pour ses travaux sur les greffes, a montré qu'une greffe de peau n'était pas rejetée lorsqu'elle était réalisée dans le SNC, contrairement à une greffe de peau réalisée en périphérie. Depuis cette époque, le SNC est considéré comme un organe à part sur le plan immunitaire avec la qualification d'organe immunoprivilégié (72).

Chez un sujet sain, les vaisseaux sanguins qui transportent le sang jusqu'au système nerveux central n'autorisent pas le passage de certaines molécules. En effet, les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins sont fermement juxtaposées par des « jonctions serrées ». Elles interdisent le passage de composants de grande taille, comme les protéines (albumine, globulines), les microorganismes et les cellules circulantes (érythrocytes, leucocytes) vers les tissus nerveux. Ces cellules endothéliales sont entourées par une membrane basale (péricytes) qui elle-même est entourée par des prolongements astrocytaires : les pieds astrocytaires. Tout ce complexe forme donc la BHE (Figure 15).

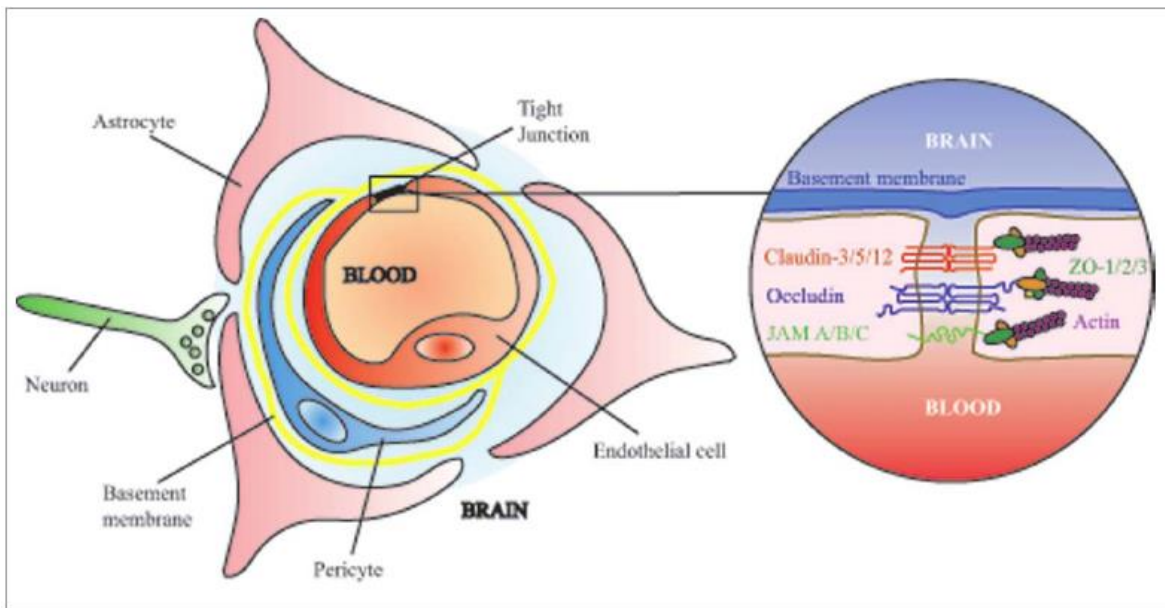


Figure 17 : La Barrière Hémato-Encéphalique BHE en condition physiologique (73)

Mais cette barrière perd son intégrité dans la SEP, et devient perméable, probablement par ouverture des jonctions serrées, laissant filtrer les cellules immunitaires auto-réactives au sein du parenchyme cérébral. Cette rupture de la BHE est visible à l'IRM. On s'en sert d'ailleurs classiquement comme critère diagnostique (voir rubrique critère de Mac Donald, Annexe 3).

En condition inflammatoire, les cellules endothéliales de la BHE sont capables d'exprimer les produits HLA de classe II ainsi que des molécules d'adhésion cellulaire comme VCAM (vascular cell adhesion molecule).

Les lymphocytes T activés sont alors doués de diapédèse à travers la BHE par adhésion grâce aux intégrines sur-exprimées et de plus grande affinité, en particulier les α 4-intégrines comme VLA4 (very late activation antigen-4), avec VCAM pour ligand (figure 16). Une fois activé, n'importe quel lymphocyte T exprimant VLA4 peut, par ses molécules d'adhésion, se lier à l'endothélium de la BHE et le franchir (74).

Chez l'homme comme chez l'animal, l'application de natalizumab, ciblé sur VLA4, diminue ainsi le trafic lymphocytaire dans le SNC. La molécule est douée d'une importante efficacité pour prévenir des poussées de la SEP (75), développé dans ce mémoire dans la rubrique sur le natalizumab, page 79.

La deuxième étape est la traversée de la matrice extracellulaire, principalement composée de collagène de type IV. Les protéases de matrice, matrix metalloproteases (MMP), jouent un rôle clé avec l'accession des lymphocytes T à la substance blanche. Les MMP-2 et MMP-9 (sous-types de MMP) semblent avoir un rôle important dans la formation des lésions de la SEP, et sont retrouvées autour des cellules endothéliales au niveau des lésions. Ces enzymes sont impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire et dans la protéolyse des composants myéliniques.

MMP-2 et MMP-9 sont retrouvées dans le LCR des patients atteints de SEP, ainsi qu'au niveau des lésions cérébrales, en particulier sur les cellules endothéliales, les péricytes, les macrophages périvasculaires et les astrocytes (76,65).

Dans l'EAE, la présence de MMP-9 est associée à la rupture de la membrane basale, et son rôle semble donc crucial dans la formation de la lésion de la SEP, avec la dissémination subséquente dans le SNC des cellules effectrices circulantes (80).

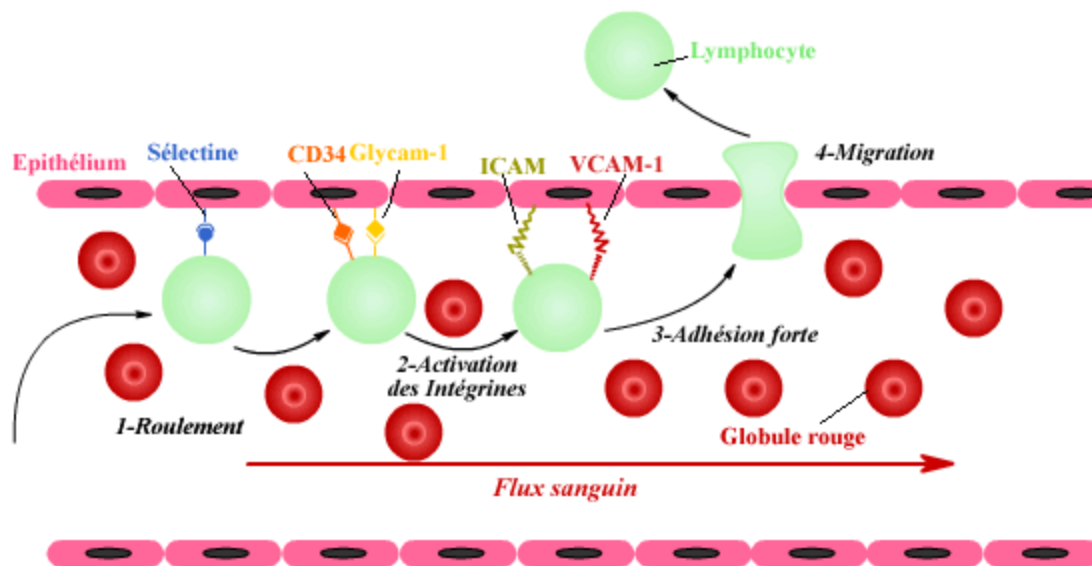


Figure 18 : Passage des lymphocytes activés à travers la BHE (18)

Le passage des lymphocytes activés à travers la BHE s'effectue en trois étapes: roulement, adhésion et migration. 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 favorise leur migration à travers la BHE.

IV.3.8 Mécanisme lésionnels au sein du système nerveux central

Une fois la BHE traversée, les cellules se trouvent dans la substance blanche, l'activation T par reconnaissance de l'antigène provoque la libération de cytokines, en particulier pro-inflammatoires, comme l'IFN- γ , le TNF- α ou la lymphotoxine α . Ces molécules agissent sur la microglie et les macrophages périvasculaires, provoquant leur activation et la libération de monoxyde d'azote (NO). Il s'agit d'un radical libre qui semble impliqué dans la mort des oligodendrocytes induite par la microglie (81).

L'enzyme NO synthase inductible (iNOS) est surexprimée et a été mise en évidence au sein des lésions de SEP et est induite par le TNF- α et l'IFN- γ dans les cellules microgliales, les astrocytes et les macrophages infiltrants.

Ainsi, l'effet combiné du NO, du complément, du TNF- α et d'autres molécules inflammatoires provoque des lésions de la gaine de myéline et de l'oligodendrocyte. Les macrophages vont secondairement phagocyter ces larges parties de gaine de myéline dénaturée.

Les activations microgliale et macrophagique provoquent la libération de chimiokines, en particulier RANTES, IP-10 et IL-8, avec le recrutement d'autres cellules comme les lymphocytes T CD8+, les monocytes, les lymphocytes B et les cellules mastocytaires à partir de la circulation générale, orchestrant ainsi la formation de la lésion inflammatoire. (82,83).

Des mécanismes compensateurs sont instaurés, telles redistribution des canaux sodiques, remyélinisation spontanée, pour rétablir la conduction nerveuse altérée par la démyélinisation (83).

Une vue globale des mécanismes immunologiques est représentée dans le schéma Annexe 7.

V. Diagnostic

Le diagnostic de la SEP repose surtout sur des arguments cliniques, c'est-à-dire sur des symptômes évocateurs de la maladie chez un adulte jeune, et évolutifs dans le temps et l'espace de la substance blanche du SNC. Il n'existe pas de marqueur diagnostique spécifique de la maladie

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de lésions distinctes dans le temps et l'espace : c'est ce que l'on appelle la dissémination temporo-spatiale qui peut être révélée par l'examen clinique et un examen paraclinique, l'Imagerie par résonance magnétique IRM. Cette dissémination temporo-spatiale permet de montrer le caractère inflammatoire démyélinisant de la maladie et surtout d'écarter les diagnostics différentiels.

Les critères diagnostiques retenus aujourd'hui sont ceux de McDonald révisés en 2010. Se reporter à l'annexe 3.

V.1 Critères cliniques

Le diagnostic clinique repose sur 2 critères principaux :

- la dissémination des lésions dans le temps, avec 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 (8). 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. Le détail est disponible en Annexe 4.

V.2 L'Imagerie par résonance magnétique

Depuis une vingtaine d'année l'IRM est l'examen de choix dans le diagnostic de la SEP. Il constitue actuellement le seul examen paraclinique qui permet d'assurer la perception de la dissémination spatio-temporelle. Les critères diagnostiques de McDonald 2010 (Annexe 3) permettent d'établir le diagnostic de SEP dès la première IRM pour les patients ayant présenté un SCI. Il est important de préciser que ces critères diagnostiques doivent être relevés dans l'année qui a suivi l'épisode de SCI (56).

Il est important de rappeler que les lésions visibles à l'IRM ne sont pas spécifiques et doivent toujours être interprétées en prenant en compte le contexte clinique.

L'IRM cérébrale et médullaire permet de mettre en évidence les plaques de démyélinisation au niveau la substance blanche du système nerveux central (SNC) des patients atteints de SEP. Au niveau cérébral, les plaques sont en général de taille variable (de quelques millimètres à plusieurs centimètres), situées dans différentes régions de la substance blanche (autour des ventricules, à proximité du cortex et au niveau de la fosse postérieure du cerveau) et de forme souvent ovoïde (84,85).

Ces lésions de démyélinisations, ou plaques, sont particulièrement bien visibles sur les séquences en pondération T2. Parfois, si la lésion est de moins de deux mois, celle-ci peut être rehaussée après injection de gadolinium et donc visible en hypersignal sur les séquences T1 avec injection. La distribution des lésions au niveau des deux hémisphères est en général asymétrique. Au niveau médullaire, les lésions touchent le plus souvent l'étage cervical, sont peu étendues, inférieures à 3 corps vertébraux, et prédominent dans la partie postérieure de la moelle.

Comme on vient de le citer, il existe plusieurs types de séquences et d'images IRM. On distingue classiquement des séquences dites pondérées :

- En T1 : le liquide céphalorachidien est noir, la substance grise étant plus foncée que la substance blanche. Il s'agit de séquences anatomiques présentant un faible contraste pour les lésions qui seront soit invisibles, de même niveau de gris que la substance blanche normale, soit un peu plus foncées que la substance blanche et rarement noires. Les lésions sont un peu plus foncées que la substance blanche, communément appelées lésions hypo-intenses ou « trous noirs ».

Ces séquences sont en revanche utilisées pour mettre en évidence une fixation anormale de produit de contraste, dans le cas de la SEP, le Gadolinium, grosse molécule incapable en état physiologique traverser la BHE. Le produit de contraste est visible par une coloration blanche et très intense au niveau de la lésion. Cette augmentation de contraste montre ainsi l'existence d'une rupture de la BHE et donc d'une activité inflammatoire évolutive et de plaques récentes actives (critère de dissémination temporelle) (55). Le Gadolinium assure le repérage des lésions de moins d'un mois, en distinguant les plaques anciennes des lésions nouvelles, et ainsi de suivre l'évolution de la maladie.

- En T2/ FLAIR (fluid attenuated inversion recovery): le contraste normal est grossièrement inversé par rapport à la séquence pondérée en T1. Le liquide céphalorachidien est blanc et la substance grise plus claire que la substance blanche. Cette séquence est en revanche très sensible aux plaques qui apparaissent plus claires que le reste de la substance blanche. Les plaques sont dites en hypersignal (55,86).

Les lésions de SEP sont généralement multiples, touchent les deux hémisphères de manière le plus souvent asymétrique. Elles ont des limites relativement nettes, des formes plutôt arrondies ou ovalaires, leurs tailles varient de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Des lésions plus irrégulières et plus étendues sont souvent le résultat de la confluence de plaques voisines. Ces lésions se répartissent aux régions péri-ventriculaires, aux jonctions cortico-sous corticales et plus généralement à l'ensemble de la substance blanche du SNC (85).

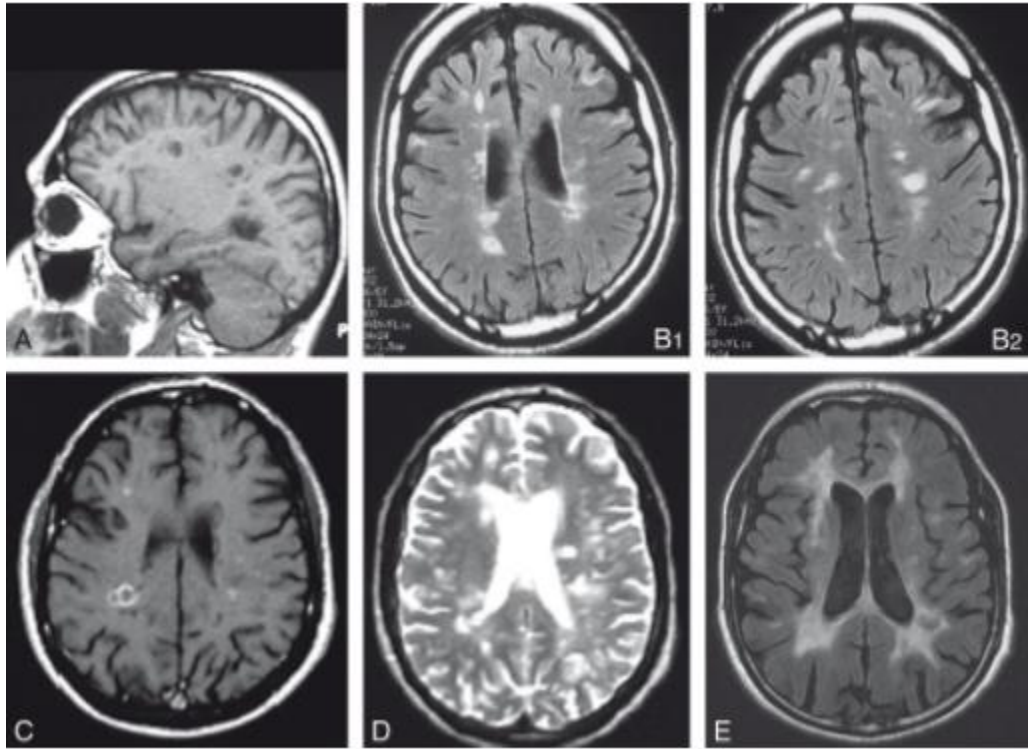


Figure 19 : Imagerie cérébrale dans la sclérose en plaques. (86)

IRM en séquence T1 : « trous noirs » dans la substance blanche. B. IRM en séquence FLAIR : hypersignaux à prédominance périventriculaire. C. IRM en séquence T1 avec injection de Gadolinium : lésions périventriculaires. D. IRM en séquence T2 : hypersignaux à prédominance périventriculaire. E. IRM en séquence FLAIR chez un patient ayant une maladie évoluée : hypersignaux confluents de la substance blanche associés à une atrophie corticale.



Figure 20 : Imagerie médullaire dans la sclérose en plaques. IRM en séquence T2. Multiples hypersignaux le long de la moelle cervicodorsale (flèches). (86)

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

V.3 Etude du liquide céphalo-rachidien (LCR)

L'analyse du LCR, recueilli après ponction lombaire met en évidence l'inflammation du SNC. Le LCR est considéré comme inflammatoire si sont repérées des bandes oligoclonales en immunofixation ou isoélectrofocalisation. L'analyse quantitative des immunoglobulines et d'albumine du LCR comparativement au sérum permet d'évaluer l'état de perméabilité de la BHE (87).

Il existe une élévation des gammaglobulines dans le LCR dans 70 % des cas, alors qu'elles sont normales dans le sang. Le LCR peut aussi être normal dans certains cas. L'examen du LCR n'est pas systématique si les critères diagnostiques sont déjà remplis, mais il aide aussi à éliminer des diagnostics différentiels. (86)

V.4 Potentiels évoqués

Les potentiels évoqués sont des potentiels électriques recueillis après une brève stimulation. Ils sont de moins en moins utilisés et n'apparaissent plus dans les critères de Mc Donald 2010. Ils mettent en évidence d'éventuels ralentissements de la vitesse de transmission des informations suite aux atteintes de la myéline causées par la sclérose en plaques : conduction au niveau des voies visuelles, motrices, sensitives et auditives.

Ils démontrent parfois la présence de lésions (plaques) peu ou pas visibles à l'imagerie par IRM, par exemple au niveau des nerfs optiques ou dans la moelle épinière.

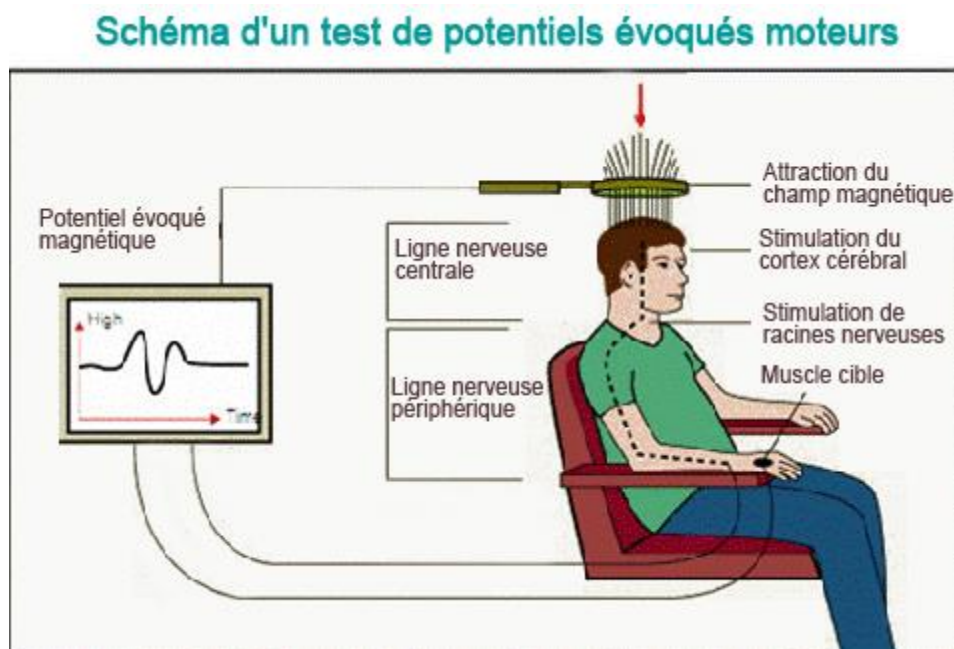


Figure 21 : Examen classique de potentiels évoqués magnétiques (89)

VI. Suivi 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 variées, habituellement monosymptomatiques (2/3 des cas), plus rarement polysymptomatique (1/3 des cas) (8). Les symptômes initiaux les plus fréquents sont moteurs dans 40% des cas, visuels dans 20% des cas et sensitifs dans 20% des cas (90).

Généralement les patients peuvent éprouver des sensations d'engourdissement, de picotement, une fatigue plus ou moins intense, une perte de vision ; l'affaiblissement de la démarche, de l'incoordination, du déséquilibre et un dysfonctionnement de la vessie

Entre ces rechutes, au moins pendant la phase récurrente-rémittente (RR) de la maladie, les patients sont neurologiquement stables, et n'ont pas de symptôme clinique. Cependant, après les attaques le patient peut présenter des séquelles neurologiques, comme de la fatigue ou une perte de sensibilité (90).

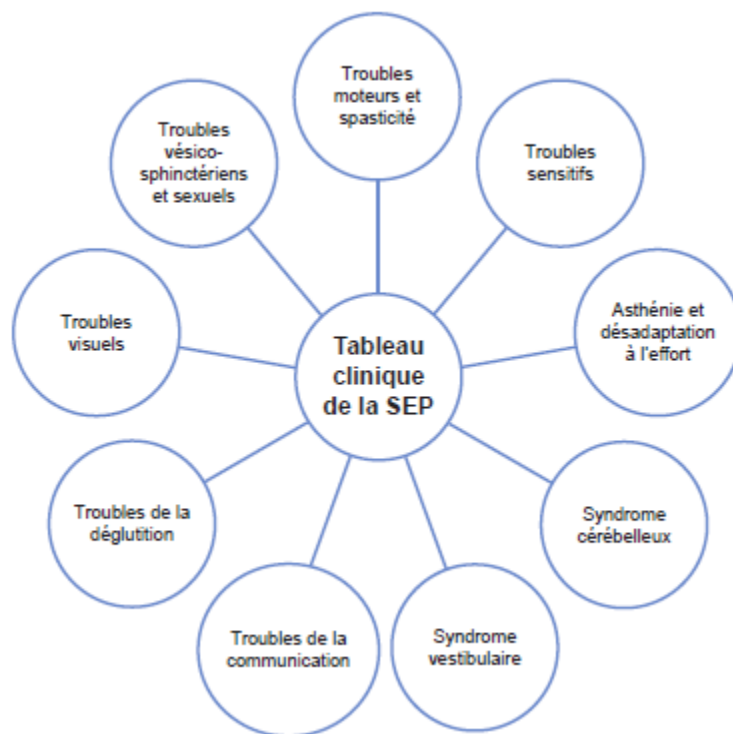


Figure 22 : Tableau clinique varié de la SEP (90)

VI.1 Phase de Début

VI.1.1 Les troubles visuels : La neuropathie optique

La Névrite Optique Aiguë est le premier symptôme chez environ 20% des patients atteints de SEP et affecte environ la moitié des patients au cours de leur maladie (91).

La névrite optique se traduit par une baisse de l'acuité visuelle d'un œil, et une douleur oculaire ou orbitaire évoluant en quelques heures ou quelques jours. La vision des couleurs, en particulier la désaturation rouge et la vision à faible contraste sont les plus touchés. Egalement, les patients peuvent se plaindre d'un "angle mort" ou "tache floue",

Au cours de la phase aiguë de la névrite optique, dans les deux tiers des cas, le disque optique semble normal sur fond d'œil (névrite optique rétrobulbaire); dans le autre tiers des cas, le nerf optique apparaît enflé (papillite). (92,93)

VI.1.2 Troubles moteurs

À la phase initiale, les signes moteurs déficitaires sont très fréquents, notamment dans les formes d'emblée progressives. À la phase d'état, 80 à 90 % des patients présentent une atteinte pyramidale, à l'origine de difficultés à la station debout et à la marche.

Les troubles moteurs peuvent être engendrés par deux types de dysfonctionnement :

L'atteinte du système pyramidal entraîne des troubles de la commande motrice qui peuvent être sous forme de :

- Paraparésie
- Monoparésie
- Hémiplégie
- Paraplégie (forme très évoluée de la SEP)

La spasticité est retrouvée chez 84 % des patients à des degrés différents et constitue une gêne dans la vie quotidienne chez 78 % d'entre eux. Les répercussions sur la vie quotidienne sont importantes avec une qualité de vie altérée, d'autant plus que la spasticité sévère est souvent associée à plusieurs autres symptômes.

L'atteinte cérébelleuse touche 10 % des patients à la phase initiale et jusqu'à 70 % à la phase d'état. Elle peut associer :

- un syndrome cinétique et statique avec des troubles du tonus (hypotonie)
- des troubles de l'exécution des mouvements : dysmétrie, asymétrie, diadococinésie, dyschronométrie, petits tremblements
- des troubles de l'équilibre : élargissement du polygone de sustentation et marche ébrieuse. (90,94)

VI.1.3 Troubles sensitifs

Les troubles sensitifs se qualifient de plusieurs manières différentes.

- paresthésie à type de fourmillement, de picotement, etc ;
- sensations d'étouffement, de vêtements trop serrés, de fourmillements ou de ruissellements d'eau (12).

Les syndromes douloureux sont fréquents : le signe de Lhermitte caractéristique mais non spécifique de la SEP est une impression de décharges électriques descendant en éclair le long du rachis et des membres, déclenchée par la flexion de la nuque ou la névralgie du nerf trijumeau, provoquant des douleurs faciales en décharge.

Les troubles des sensibilités profondes et superficielles vont altérer les performances motrices (90).

VI.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 vestibulaire s'exprime par des vertiges (grand vertige rotatoire), des nausées lors des changements de position ou de rotation de la tête et des troubles de l'équilibre (90).

VI.2 Phase d'état

VI.2.1 La fatigue

La fatigue concerne 75 % des patients et constitue l'un des symptômes les plus invalidants ; cause fréquente de limitation des activités, de détresse psychologique, et d'altération de la qualité de vie.

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 moitié des patients estime que leur fatigue aggrave les autres symptômes et qu'elle fait partie de leurs trois symptômes les plus sévères.

Les patients présentent aussi des troubles de l'adaptation à l'effort, capacité aérobie plus faible, majorés par une altération de la commande des muscles respiratoires (90,94)

VI.2.2 Troubles vésicosphinctériens et sexuels

Les troubles mictionnels surviennent chez 78 % des patients au cours de l'évolution de la maladie, nécessitant des bilans urodynamiques. Les patients rapportent des pollakiuries, des mictions impérieuses, des incontinences, des dysuries et des mictions incomplètes. Par ailleurs, la constipation et l'incontinence fécale sont fréquentes.

Les différents types d'anomalies concernant la vessie chez les patients atteints de la SEP sont :

- La vessie ayant des difficultés à se remplir ou vessie hyperactive, la plus fréquente
- La vessie ayant des difficultés à se vider
- La vessie mixte

Les troubles urinaires tendent à majorer les difficultés sexuelles : la peur de la fuite urinaire lors des relations sexuelles peut amener la femme à éviter celles-ci. Et les hommes présentent souvent une dysérection associée à une baisse de la libido. (90)

VI.2.3 Troubles neuropsychologiques et psychiatriques

Troubles cognitifs : ils concernent de 40 à 70 % des patients. Ils représentent par eux-mêmes une cause d'incapacité et de handicap du fait de :

- la perturbation de la mémoire à court terme et de la mémoire de travail ;
- la perturbation des capacités d'abstraction et de conceptualisation ;
- la perturbation des capacités attentionnelles ;
- la perturbation des fonctions exécutives.

Troubles émotionnels : le malade atteint de SEP peut être hyperémotif (euphorie), hypersensible (rires ou pleurs spasmodiques) et hyperexpressif. Cet état est fluctuant au cours de la maladie, selon que le patient est en phase de poussée ou de rémission. (90)

VI.2.4 Troubles de l'humeur

La dépression touche entre 27 à 54 % des patients. Sa corrélation avec l'atteinte cognitive est discutée, mais elle est bien corrélée à l'évolution de la maladie. Concernant l'anxiété, elle est observée chez 73 % des patients. Dans une moindre mesure, les troubles bipolaires sont retenus dans 10 à 13 % des cas. (90)

VI.2.5 Troubles de la déglutition

Ils peuvent apparaître au cours de l'évolution de la maladie et concernent 51 % des patients à la phase évoluée. Les troubles le plus souvent rencontrés sont les difficultés de mastication, les déglutitions à répétition et les fausses routes (90).

VI.2.6 Troubles de la communication

Les capacités communicationnelles varient en fonction des périodes de poussées, de la fatigue et de l'évolution de la maladie. La dysarthrie est le trouble le plus fréquent chez les patients atteints de SEP (40 à 50 %). Elle est majorée par la faiblesse musculaire de la face et l'altération des capacités respiratoires. Elle est caractérisée par une anomalie de l'intensité de la voix, une modification de la qualité vocale et une perturbation de l'accentuation (dysprosodie).

VI.3 Cas particulier de la grossesse

VI.3.1 Effets de la grossesse sur la maladie

La SEP n'a pas de conséquence sur la fertilité, cependant elle peut entraîner des dysfonctionnements sexuels de l'ordre de 65 % chez l'homme et 40 % chez la femme (95).

Par l'étude pregnancy in multiple sclerosis (PRIMS), les conséquences de la grossesse sur la fréquence des poussées et sur le handicap ont été bien élucidées (96). Ainsi, il faut considérer la période de grossesse comme étant neutre sur l'évolution de la SEP. De 1995 à 1998, l'étude prospective PRIMS comprenait 227 femmes européennes atteintes de SEP et enceintes. Elles ont été suivies pendant la grossesse et 2 ans après l'accouchement. Il a été observé une diminution progressive de la fréquence des poussées au cours de la grossesse particulièrement marquée au cours du 3^e trimestre d'environ 70 % par rapport à l'année avant la grossesse (figure 23).

Après l'accouchement, il était constaté une réactivation de la fréquence des poussées chez 1/3 des patientes dans les semaines qui suivaient la fin de la grossesse. Cette réduction spectaculaire de la fréquence des poussées pendant la grossesse a pu être visualisée lors d'un suivi par imagerie par IRM où l'activité lésionnelle de la maladie était réduite pendant la grossesse puis réapparaissait après l'accouchement comparativement à la période pré-grossesse (97,98).

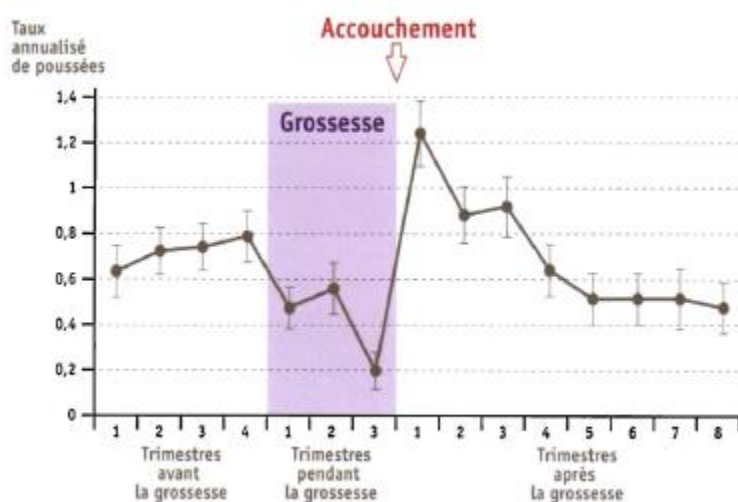


Figure 23 : Taux annualisé de poussées pour chaque trimestre dans l'année avant la grossesse, pendant la grossesse, et dans les deux années suivant l'accouchement, chez 227 femmes atteintes de sclérose en plaques issues de l'étude Prims (96)

La grossesse correspond à une période où l'organisme féminin développe une tolérance immunologique au non-soi, notamment vis-à-vis des antigènes fœtaux des allèles paternels. Cette situation immunologique est la conséquence de l'action immunomodulatrice des hormones sexuelles à un taux très élevé pendant la grossesse. Les oestrogènes favorisent la sécrétion des cytokines Th2 (IL-6, IL-10) qui antagonisent les cytokines Th1 pro-inflammatoires interféron- γ , IL-

2, TNF- α , ce qui aboutit à une tolérance immunologique vis-à-vis du fœtus, associé à d'autres facteurs biologiques plus complexes (98).

Quant à la progestérone, elle favorise le développement des LTh2 anti-inflammatoires (99). De plus, une augmentation des cellules Treg a été observée chez les femmes durant la grossesse (100).

Comme nous l'avons décrit plus haut, dans la section sur les mécanismes immunopathologiques, la SEP est principalement considérée comme une maladie immunologique inflammatoire à médiation cellulaire Th1. Cependant la grossesse oriente la balance cytokinique sur le versant Th2 – anticytokines Th1, son activité inflammatoire de la SEP est donc ralentie.

En revanche, après l'accouchement, la balance cytokinique s'inverse au profit du versant Th1 pro-inflammatoire, ce qui explique la réactivation de la maladie en postpartum. Cette modification de l'activité cytokinique correspond à la chute des hormones sexuelles, de l'unité foeto-placentaire en particulier.

On peut donc conclure qu'il n'y a pas d'effet délétère de la grossesse sur l'évolution de la maladie et du handicap (101).

VI.3.2 Les options thérapeutiques

VI.3.2.1 Traitement de la poussée

Corticoïdes

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. La décision d'une corticothérapie chez la femme enceinte doit être prise au cas par cas et seulement en cas de nécessité absolue.

La prévention des poussées du post-partum constitue une difficulté thérapeutique complexe. En effet, si ce risque est présent pour 1/3 des patientes, il est quasi impossible de prédire quelles sont les sujets qui réactiveront la maladie après l'accouchement. Une étude finlandaise préconise l'utilisation immédiate après l'accouchement d'interféron β qui bloquerait cette réactivation de poussées. (98,102)

Autres options thérapeutiques

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 avec association d'un progestatif 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, cad patientes ayant fait au moins une poussée dans l'année précédant la grossesse et/ou au cours de la grossesse. (98,102)

VI.3.2.2 Traitement de fond

Concernant les traitements de fond (Figure 24), il est recommandé de stopper les immunomodulateurs interféron et acétate de glatiramère 3 mois avant la conception. Lorsque la grossesse survient sous traitement, l'immunomodulateur est arrêté même si peu d'informations sont disponibles sur le risque encouru.

L'arrêt 3 à 6 mois avant la conception des immunosuppresseurs doit être prononcé du fait du risque d'avortement spontané ou de malformation : méthotrexate, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, mitoxantrone. Les données sur certains immunosuppresseurs comme l'azathioprine ou le natalizumab chez l'homme sont incomplètes, mais le risque pour l'enfant paraît non significatif si la conception survient sous traitement. (103)

Traitement de fond	Classes de la FDA	Allaitement	Effets indésirables
Interférons bêta	C	Contre-indiqué	Petit poids de naissance Effet abortif Données insuffisantes chez l'homme
Acétate de glatiramère (Copaxone [®])	B	Déconseillé	Pas de malformations décrites Données insuffisantes chez l'homme (utilisable pendant la grossesse)
Azathioprine	D	Déconseillé	Pas de malformations spécifiques Utilisation courante dans certaines maladies auto-immunes et greffes (utilisable pendant la grossesse)
Méthotrexate	X	Contre-indiqué	Effet tératogène et mutagène
Mycophénolate mofétil (Cellcept [®])	C	Déconseillé	Malformations des oreilles Malformations chez l'animal
Mitoxantrone	C	Contre-indiqué	Risque potentiel d'atteinte de l'ADN foetal
Cyclophosphamide (Endoxan [®])	D	Contre-indiqué	Embryopathie spécifique (retard de croissance, craniosynostose, blepharophimosis, malformations des oreilles, anomalies des extrémités, pouces hypoplasiques, oligodactylie...) Risque accru de cancer chez l'enfant
Immunoglobulines IV	C	Possible	Pas d'effet particulier noté dans les études chez l'homme
Natalizumab (Tysabri [®])	C	Contre-indiqué	Données insuffisantes chez l'homme Toxicité sur la reproduction chez l'animal

Figure 24 : Grossesse et traitements de fond (98)

Classement de la Food and Drug Administration (FDA) pour la décision thérapeutique :

A : les études contrôlées chez l'homme n'ont pas montré de risque foetal. Ces médicaments sont les plus sûrs

B : les études chez l'animal n'ont pas montré de risque foetal, mais il n'y a pas d'études contrôlées chez l'homme ; ou des effets adverses sur le foetus 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 adverses sur le foetus 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 foetus 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 foetus dépassent tout bénéfice possible.

Deuxième partie:

Options

thérapeutiques

I. Thérapeutiques actuelles

I.1 Traitement de la poussée

I.1.1 Corticoïdes

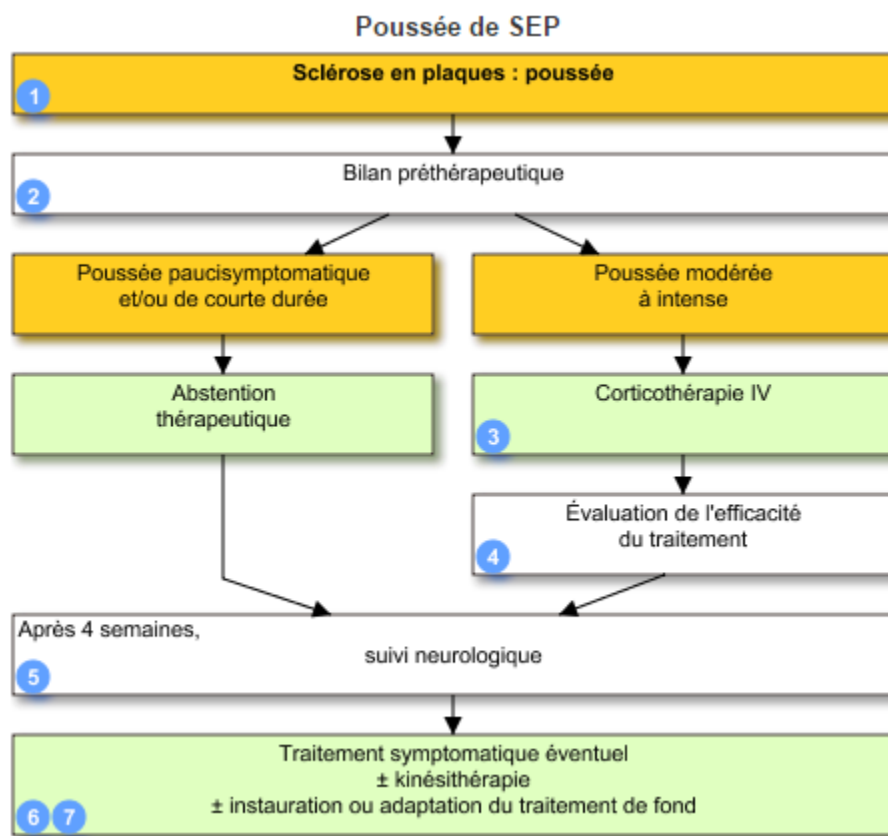


Figure 25 : Prise en charge de la poussée, arbre décisionnel thérapeutique (104)

Le traitement de la poussée repose sur les corticoïdes instaurés par voie IV en bolus. De façon consensuelle, une poussée est traitée par l'administration de 1g de méthylprednisolone en perfusion pendant 3 à 5 jours, perfusion d'une heure, soit lors d'une courte hospitalisation traditionnelle, soit en hôpital de jour.

Les corticoïdes agissent uniquement sur la poussée en diminuant l'inflammation et ainsi la durée et l'intensité des symptômes.

Toutes les poussées ne justifient pas un traitement médicamenteux : les corticoïdes ont pour effet de diminuer l'intensité et la durée d'une poussée mais n'ont pas d'influence sur son degré de récupération. Il n'est donc pas indispensable de traiter une poussée peu symptomatique ou de courte durée.

Une corticothérapie orale n'est pas recommandée car elle expose à un certain nombre d'effets adverses sans démonstration d'efficacité. Par ailleurs, un relais des perfusions de corticoïdes par une forme orale n'est pas validé par des essais cliniques.

Une alimentation peu salée est conseillée pendant la durée du traitement en raison de la rétention d'eau et de sel provoquée par les corticoïdes. (55)

I.1.2 Plasmaphérèse

L'objectif de ce procédé est de « laver » le plasma de toutes les substances nocives pour la myéline. Le plasma contient les produits des cellules inflammatoires activées qui seront par ce procédé retirées du sang du patient.

L'échange plasmatique consiste à remplacer une quantité importante de plasma par un produit de substitution qui est de l'albumine à 4 %. Cette technique nécessite l'utilisation d'un séparateur de cellules et un double abord veineux au niveau du patient. La voie d'entrée amène le sang à la machine. La voie de retour permet la réinjection des éléments figurés du sang et du liquide de substitution. Le volume extra corporel est très faible (170 ml). La durée d'un échange plasmatique est d'environ 3 heures et, habituellement, ils sont effectués tous les deux jours jusqu'à cinq ou six échanges.

Les échanges plasmatiques sont bien tolérés. La principale contrainte est la nécessité d'un abord veineux de bonne qualité. (105)

I.2 Traitement de fond

Le traitement de fond vise à ralentir l'évolution de la maladie, diminuer le nombre de poussées et la progression du handicap.

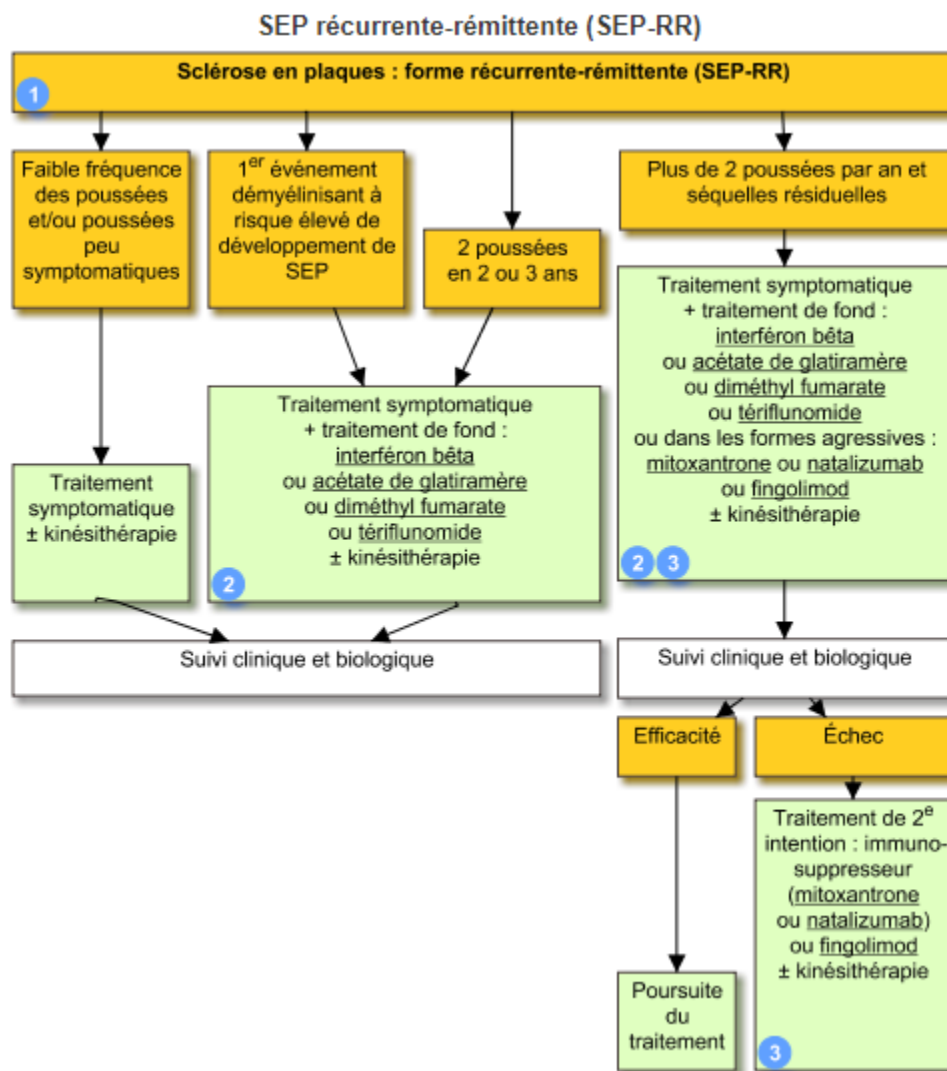


Figure 26 : Arbre décisionnel pour les traitements de fond (104)

I.2.1 Les traitements immunomodulateurs

Les traitements immunomodulateurs sont les plus anciens et de loin les plus utilisés, ils sont disponibles en France depuis 1995 en traitement de première intention. Ils agissent sur le système immunitaire. Il y a les interférons- β et l'acétate de glatiramere.

I.2.1.1 Interférons bêta (Betaferon®, Avonex®, Rebif® et Extavia®)

L'interféron- β 1b se distingue biochimiquement de l'interféron- β 1a par la présence d'un acide aminé substitué et par l'absence de glycosylation. Les interférons ont un mécanisme d'action commun mais leur dose et la fréquence d'administration varient d'un médicament à l'autre (106).

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action n'est pas parfaitement connu à l'heure actuelle, cependant il est admis que les interférons β -1a et 1b présentent les mêmes mécanismes d'action et agissent à plusieurs niveaux dans le SNC :

- Ils limitent le passage des lymphocytes T activés dans le SNC en réduisant l'adhésion à l'endothélium vasculaire et la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et en inhibant la synthèse des métalloprotéinases.
- Diminution de l'expression des produits du CMH classe II, ce qui diminue la capacité de présentation de la CPA, avec réduction de l'activation T.
- Ils agissent également sur les cellules microgliales en s'opposant à l'action de l'interféron- γ endogène. avec pour conséquence une diminution de la production de TNF- α , d'IL1 et d'oxyde nitrique inhibant à leur tour la production d'IL12, ce qui réduit ainsi l'atteinte des oligodendrocytes.
- Ils vont induire des cytokines anti-inflammatoires, IL-4, -5, -6, -10 et TGF β , et ainsi moduler la différenciation Th1/Th2 vers la voie Th2 anti-inflammatoire. (107,109)

Indication et prescription

Bétaféron® a été le premier médicament à disposer de 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- β sont indiqués dans le traitement des patients atteints de SEP-RR présentant au moins deux poussées au cours des deux dernières années.
- SEP-SP : Seuls le Bétaféron ® et l'Extavia® (IFN- β 1b) sont indiqués chez les patients atteints de SEP-SP évoluant par poussées.
- SCI : Bétaféron®, Extavia® et Avonex® sont également indiqués dans le traitement des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant si ces patients sont considérés à risque de développer une SEP.

Ce sont des médicaments d'exception. Leur prescription initiale et leur renouvellement doivent se faire uniquement par les neurologues. Une surveillance particulière pendant le traitement est nécessaire (110-113).

Posologies et modes d'administration

	Bétabéferon [®] , Extavia [®] Interféron bêta-1b	Avonex [®] Interféron-bêta-1a	Rebif [®] Interféron-bêta-1a	Copaxone [®] Acétate de glatiramère
Séquence d'acides aminés	Interféron-bêta avec substitution d'une sérine par une cystéine	Interféron naturel	Interféron naturel	
Posologie	250 µg 8 MUI	30 µg 6 MUI	22 et 44 µg 6 et 12 MUI	20 mg
Voie d'administration	Sous-cutanée	Intramusculaire	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Fréquence	Tous les 2 jours	1 fois/semaine	3 fois/semaine	1 fois/jour

Figure 27 : Description des 4 immunomodulateurs disponibles dans le traitement de la SEP (196)

(MUI=millions d'unité internationales)

Une instauration progressive du traitement est en général recommandée, notamment en vue d'améliorer la tolérance au traitement. (114)

Efficacité

Trois études de phase III en double aveugle contre placebo ont conclu à l'efficacité des IFN-β dans la SEP-RR. 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-β diminuent également le nombre de nouvelles lésions actives. (108)

IFN bêta	Bétabéferon [®]	Avonex [®]	Rebif [®]
Dose/voie	8MUI/SC	30 µg/IM	22 µg et 44 µg/SC
N° de patients	372	301	560
Durée de l'étude	2 ans (étendue à 5 ans)	2 ans	2 ans
EDSS à l'inclusion	0-5.5	1-3.5	0-5
Nombre de patients	89 % (à 2 ans)	57 %	90 %
Au terme de l'étude			
Critère principal	Taux annuel de poussées	EDSS	Taux annuel de poussées
Fréquence d'injection	1 jour sur 2	1 fois /sem	3 fois /sem
Poussées #	- 31 %	- 32 %	- 33 % et - 37 %
EDSS *	10 %	15 %	13 % et 14 %

Figure 28 : Récapitulatif des différentes études de phase III dans la forme rémittente de SEP (108)

Effets adverses

Tous les immuno-modulateurs injectés par voie SC peuvent occasionner des réactions locales au point d'injection (rougeurs, induration, ecchymoses et parfois nécrose) et s'accompagnent parfois de douleurs ou de prurit. Les IFN-β sont le plus souvent responsables d'un syndrome pseudo-grippal, frissons, courbatures, céphalées, fièvre, dans les heures qui suivent l'injection. Cet effet général est fréquemment rapporté par les patients pendant les trois mois qui suivent l'instauration du traitement, mais ces effets s'atténuent souvent avec le temps. Plus rarement, des épisodes dépressifs sont majorés sous traitement. Enfin, une possible cytolysse hépatique ou une leucopénie

justifient une surveillance mensuelle de l'hémogramme et des transaminases pendant le premier trimestre puis tous les trois à six mois ultérieurement.

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 pu affirmer qu'un IFN-β était supérieur à un autre.

Le choix repose donc sur les différences de prescription: fréquence des injections (1 jour/2, 1 fois/semaine ou 3 fois/semaine), préférence de la voie SC par rapport à la voie IM, utilisation d'un stylo-injecteur pour le Rebif® et le Betaferon® et sur la possibilité d'utiliser un stylo-injecteur. (108)

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 (114)

1.2.1.2. Acétate de glatiramère (Copaxone®)

L'acétate de glatiramère est un polypeptide composé d'une séquence aléatoire des 4 acides aminés, acide glutamique, lysine, alanine, tyrosine, présents dans la séquence peptidique de la MBP. Il peut prévenir l'EAE, qu'elle soit induite par la MBP, le PLP (Proteolipid Protein) ou la MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein). (115)

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'acétate de glatiramère n'est pas totalement élucidé à ce jour, mais quelques mécanismes sont décrits.

Il induit les lymphocytes T suppresseurs spécifiques d'un antigène par une liaison de forte affinité aux produits CMH de classe II des macrophages périphériques porteur d'antigènes favorisant ainsi la différenciation de lymphocytes T suppresseurs spécifiques selon la voie Th2 anti-inflammatoires au détriment de la voie Th1 pro-inflammatoire. Les lymphocytes réactivés dans le SNC au contact des antigènes portés par la myéline induisent localement la production de cytokines anti-inflammatoires et réduisent celle de cytokines pro-inflammatoires. (115)

Indication et prescription

L'acétate de glatiramère est indiqué pour réduire la fréquence des poussées chez les patients ambulatoires, ceux qui peuvent marcher seuls, atteints de sclérose en plaques évoluant par poussées de type récurrente/rémittente, repérée dans les scores cliniques par au moins 2 poussées récurrentes de troubles neurologiques au cours des 2 années précédentes. Il n'a pas été démontré d'effet bénéfique de l'acétate de glatiramère sur la progression du handicap.

L'acétate de glatiramère n'est pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de sclérose en plaques.

Ce médicament est indiqué chez les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant et qui sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie. (116).

Posologies et modes d'administration

La posologie recommandée chez l'adulte est de 20 mg d'acétate de glatiramère, soit une seringue préremplie de 1 ml, administrés par voie SC une fois par jour. Le produit peut être injecté dans différentes régions du corps (bras, cuisse, ventre) et doit être conservé au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. (117)

Efficacité

L'étude qui a fait aboutir l'AMM du Copaxone® est l'étude PreCISe. Elle comparait l'acétate de glatiramère 20 mg SC par jour *versus* placebo. (118)

Plus récemment, deux études ont été menées pour comparer l'efficacité de l'acétate de glatiramère et le Rebif®: études prospectives REGARD, IFN-β1a 44 µg SC x 3/semaine *versus* acétate de glatiramère 20 mg SC/j) et BEYOND, IFN-β simple dose et double dose *versus* acétate de

glatiramère. Elles ont montré que l'acétate de glatiramère présente une activité thérapeutique analogue à celle de l'IFN sur le risque et le délai de survenue d'une nouvelle poussée, par mesure de la fréquence des poussées (119,120)

Effets adverses

Les réactions au site d'injection (rougeurs, prurit, induration, ecchymoses, douleurs et parfois nécrose) sont également fréquentes sous acétate de glatiramère .

L'acétate de glatiramère ne nécessite pas de surveillance biologique particulière et n'induit pas de syndrome pseudogrippal. Cependant, des réactions locales au point d'injection sont fréquentes. La survenue de réactions systémiques à type d'oppression thoracique immédiatement après l'injection est rapportée mais ne contre-indique pas la poursuite du traitement. (106)

I.2.2 Les traitements immunosuppresseurs

I.2.2.1 Mitoxantrone (Elsep®)

La mitoxantrone est un antinéoplasique cytostatique appartenant à la famille des anthracène-diones de synthèse et est utilisé depuis plus de 20 ans sous le nom Novantrone® en cancérologie. Et est utilisé dans les formes très agressives de SEP active (104,106).

Mécanisme d'action

Son mode d'action principal est l'activité intercalante sur l'ADN. Il aurait une forte action immunosuppressive sur les lymphocytes T, B et les macrophages, mais également une diminution de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoire comme le TNF, IL-2 et IFN- γ (121).

Indication et prescription

Ce traitement ne devra être utilisé qu'après évaluation du rapport bénéfice-risque et notamment du risque hématologique et cardiaque.

La mitoxantrone est indiqué dans les formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente / rémittente ou de type secondairement progressive.

L'agressivité est définie par :

- 2 poussées, l'une et l'autre avec séquelles au cours des 12 derniers mois et 1 nouvelle lésion rehaussée au Gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois.

Ou

- une progression de 2 points à l'EDSS au cours des 12 mois précédents et 1 nouvelle lésion rehaussée par le Gadolinium à une IRM datée de moins de 3 mois.

Elsep® n'est pas indiqué en traitement de première intention ; Elsep® n'est pas indiqué dans les formes progressives primaires de SEP. (122)

Posologie et mode d'administration

La dose recommandée de mitoxantrone est de 12 mg/m² une fois par mois sans dépasser 20 mg par perfusion, 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 maximale de 120 mg en raison de sa toxicité cardiaque et hématologique.

Le traitement doit être impérativement limité au maximum à 6 perfusions par patient en aucun cas ce médicament ne devra être ré-administré chez un même patient (122).

Efficacité

Dans le traitement de la SEP, trois essais randomisés contrôlés 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 pendant la période de traitement qui variait de 6 mois à 24 mois.

Une étude observationnelle menée dans les formes rémittentes actives de SEP révèle sur 100 patients consécutifs une réduction de 91 % du taux annuel de poussées dans l'année qui suit l'initiation du traitement et une réduction de 1,2 points d'EDSS chez 76 % des patients indemnes de poussées dans l'année suivant le traitement .

L'activité IRM était également significativement réduite de 89 % au décours du traitement. Le bénéfice était maintenu jusqu'à 5 ans sur les poussées et jusqu'à 4 ans sur le handicap. (106)

Effets adverses

Les effets adverses peuvent être graves et mettre en jeu le pronostic vital du patient :

- Risque d'insuffisance cardiaque (diminution de la fraction d'éjection ventriculaire)
- Toxicité hématologique, des cas de leucémie aiguë ont été rapportés, le risque est estimé entre 1 et 2 cas pour 1000 patients traités. Cette toxicité impose une surveillance régulière prolongée pendant et cinq ans après la fin du traitement, surtout pour les risques hématologiques.

Les effets adverses à court terme sont une toxicité hématologique aiguë avec leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, survenant deux semaines après l'injection, des nausées et vomissements et une alopécie. La survenue d'aménorrhée, parfois définitive, peut également être observée (122)

Surveillance du traitement

L'ANSM recommande aux professionnels de santé d'assurer une surveillance particulière pendant et après le traitement :

- Une numération formule sanguine ainsi qu'un taux de plaquettes devront être prescrits avant et au cours du traitement. En cas de neutropénie ou de thrombocytopénie, le traitement sera différé jusqu'au retour aux valeurs antérieures.
- Un suivi trimestriel hématologique de tous les patients doit être engagé pendant au moins 5 ans après l'arrêt du traitement et une surveillance clinique au-delà car risque de Leucémie Myéloïde Aiguë.
- Une mesure de la fraction d'éjection ventriculaire par échocardiographie avant initiation de la mitoxantrone, à la fin du traitement puis tous les ans pendant 5 ans.
- La nécessité d'une contraception efficace chez la femme jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement et chez l'homme jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.
- Des tests de grossesse chez les femmes en âge de procréer avant l'instauration du traitement, pendant la durée du traitement et 3 mois après l'arrêt (123).

1.2.2.2 Cyclophosphamide (Endoxan®)

Le cyclophosphamide est un agent alkylant appartenant à la famille des moutardes azotées agissant après transformation métabolique directement sur l'ADN en formant des liaisons covalentes. Elles ont pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à une destruction cellulaire (104).

Le cyclophosphamide diminue la sécrétion des cytokines pro-inflammatoire IFN- γ et IL-12 et augmente la sécrétion des cytokines anti-inflammatoire IL-4 et IL-10 dans le liquide céphalo rachidien et le sang périphérique (124). Les premières études concernaient surtout des protocoles d'induction.

Il n'existe pas de réel consensus actuellement comme dans les autres traitements de fond de la SEP approuvé par l'ANSM. Néanmoins, en pratique courante, le protocole le plus souvent utilisé est le cyclophosphamide (600 à 700 mg/m²) associé ou non à de la méthylprednisolone, à la fréquence d'une perfusion mensuelle la 1^{re} année puis bimestrielle la seconde année, voire trimestrielle la 3^e année (125).

L'efficacité n'est pas clairement démontrée. L'étude PROMESS, évaluant l'efficacité du cyclophosphamide (700 mg/m²) *versus* méthylprednisolone (1g) dans les formes secondairement progressives récentes de SEP. Le critère de jugement principal est la progression du handicap mesurée par l'EDSS. Les résultats ont montré que le risque d'aggravation du handicap sous cyclophosphamide était 2,4 fois moins élevé que sous méthylprednisolone (125)

Concernant la tolérance du cyclophosphamide, les effets adverses communs sont les nausées, les vomissements, les cystites, une alopecie modérée. Ces effets sont le plus souvent réversibles. Les effets adverses graves sont les cystites hémorragiques le risque de néoplasie vésicale notamment chez les patients sondés. Comme tout immunosuppresseur, il existe un risque d'aménorrhée chez la femme en âge de procréer (125,126).

Ce traitement bien qu'ayant un niveau de preuve d'efficacité moindre que la Mitoxantrone reste une alternative à ce traitement en cas d'intensification thérapeutique. L'impact négatif sur la fertilité doit être pris en compte, avec information des patients et proposition de mesure de conservation de gamètes (127).

1.2.2.3 Methotrexate

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

Le MTX n'a pas montré d'efficacité significative dans la SEP-PP ou SP.

Un essai randomisé en double aveugle évaluant l'efficacité du MTX à la posologie de 7,5 mg/semaine *versus* placebo a montré une moindre progression dans le groupe MTX ($p = 0,01$); cette étude n'a pas montré d'effet significatif sur la progression du handicap (EDSS) (125)

Une autre étude de 2010 utilisant des injections de MTX intrathécal de 12,5 mg (128) a montré une stabilité voir une amélioration de l'EDSS chez les patients atteints de SEP-SP et une stabilisation chez les patients SEP-PP. 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 présente une toxicité avérée pour le SNC avec de graves complications potentielles : paraplégie, ataxie, convulsions, encéphalopathie avec coma... Par conséquent, la prescription de ce traitement au cours de la SEP ne paraît pas raisonnable (125).

1.2.2.4 Mycophénolate mofétil (Cellcept®)

Le mycophénolate mofétil inhibe, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse *de novo* des nucléotides guanine. Étant donné que la prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de la synthèse *de novo* des purines, et que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies métaboliques « de suppléance », le mycophénolate mofétil a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules. (104)

Il est principalement indiqué pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique (129). Il n'a pas fait l'objet d'étude dans les formes progressives de SEP (125).

Le mycophénolate mofétil a diminué la fréquence des poussées et a stabilisé le handicap, au prix de la survenue d'infections et de troubles gastro-intestinaux. L'index thérapeutique de ces médicaments reste, dans cette indication, réduit.

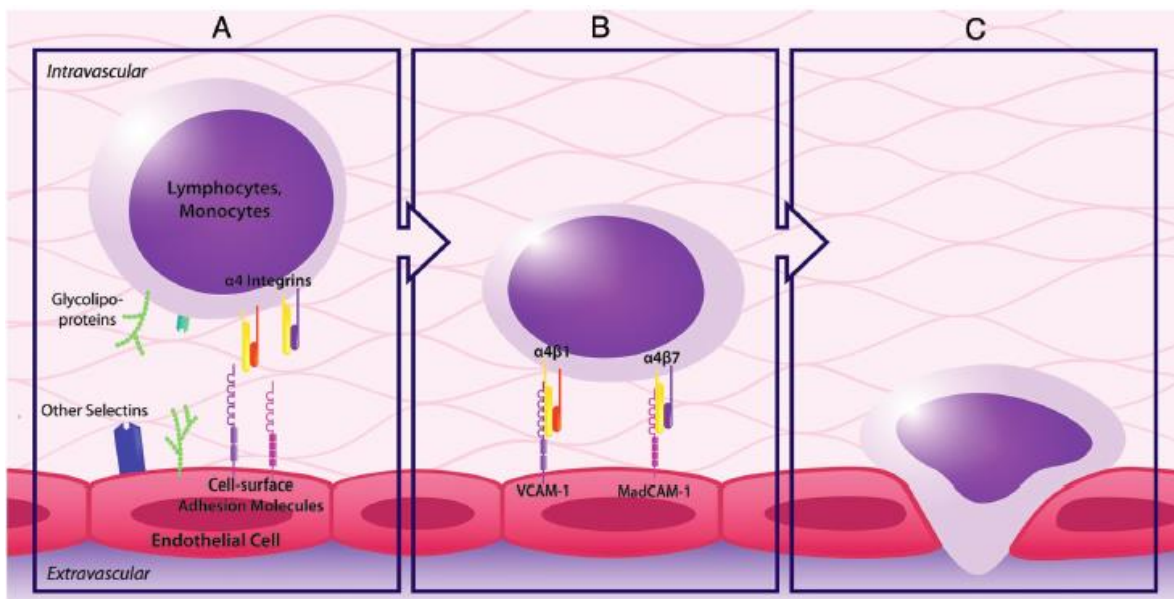
I.2.3 Les anticorps monoclonaux

I.2.3.1 Natalizumab (Tysabri®)

Le natalizumab est le premier anticorps monoclonal indiqué dans le traitement des formes rémittentes actives de la sclérose en plaques qui a reçu le prix Galien en 2009. (130) C'est un médicament réservé à l'usage hospitalier, et ne peut être prescrit que par un neurologue. (131)

Mécanisme d'action

Le natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé se fixant contre la sous-unité 4 des intégrines humaines. Il est fortement exprimé à la surface des lymphocytes T activés et des autres cellules mononuclées. Cette fixation empêchera la liaison entre VLA4 comprenant cette sous-unité 4 et son ligand exprimé à la surface des cellules endothéliales, le VCAM. La migration de ces cellules lymphocytaires à travers la barrière hémato-encéphalique sera inhibée. Au sein du parenchyme cérébral, le natalizumab diminuera également la migration des cellules mononuclées par inhibition de la liaison entre VLA4 et la fibronectine (132)



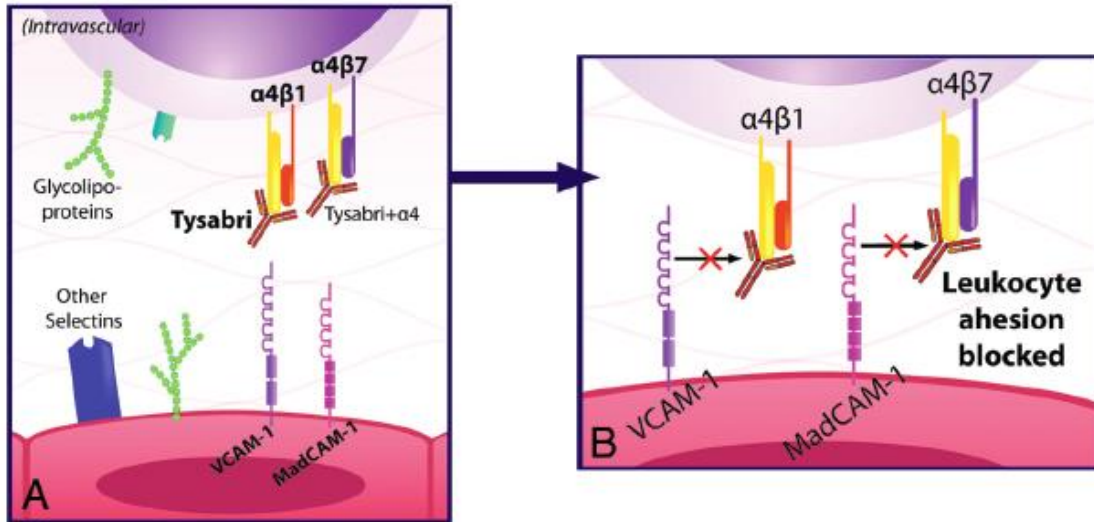


Figure 29 : Le processus normal de la migration leucocytaire à travers la BHE. Le natalizumab bloque l'adhésion du LT aux cellules endothéliales, et de ce fait le LT ne peut traverser l'endothélium pour rejoindre le SNC (133)

Indication et prescription

Natalizumab est indiqué en monothérapie comme traitement de fond chez les adultes présentant des formes très actives de sclérose en plaques (SEP) rémittente-récurrente pour les groupes de patients suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond

Ou

- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 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.

Posologie et modes d'administration

Le traitement doit être instauré et surveillé en continu par des médecins spécialistes, ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques, dans des centres bénéficiant d'un accès rapide à l'IRM.

Le natalizumab est administré en perfusion intraveineuse une fois toutes les 4 semaines à une dose de 300 mg. La perfusion dure environ 1 heure, et le patient doit rester en surveillance 1 heure après la fin de la perfusion, afin de prévenir l'apparition éventuelle de signes d'hypersensibilité.

Effacité

L'efficacité du natalizumab pour la SEP-RR a été démontrée dans deux essais internationaux multicentriques de phase III : l'étude AFFIRM (natalizumab *versus* placebo) et l'étude SENTINEL (natalizumab + IFN- β *versus* IFN- β seul).

L'étude « AFFIRM » comparative, randomisée *versus* placebo, avait pour objectif principal 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).

À l'issue des 2 ans, il a été observé une :

- diminution de 42 % du risque de progression du handicap (EDSS)
- réduction de 68 % du taux annualisé des poussées
- réduction de 83 % du nombre des lésions T2 hyperintenses, nouvelles ou en cours de réactivation
- réduction de 92 % du nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium.

L'étude « SENTINEL » comparative, randomisée *versus* placebo + IFN- β 1a IM. 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.

À l'issue des 2 ans, les résultats ont montré une :

- diminution de 24 % du risque de progression du handicap (EDSS)
- réduction de 55 % du taux annualisé des poussées
- diminution de 83 % du nombre des lésions T2 hyperintenses
- réduction de 89 % du nombre moyen de lésions rehaussées par le gadolinium.

Effets adverses

Le natalizumab présente un bon profil de tolérance global excepté pour son risque de Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP).

La Leucoencéphalopathie multifocale progressive

L'utilisation de natalizumab a été associée à un risque accru de LEMP, qui est une infection opportuniste causée par le virus JC (JC : John Cunningham, nom du premier patient). Ce phénomène atteint le cerveau, peut être fatal ou entraîner un handicap sévère. Une détection précoce a été associée à un pronostic plus favorable.

Un examen par IRM est recommandé dans les 3 mois précédents l'instauration du traitement pour servir de référence.

Il existe trois facteurs de risque qui sont associés à un risque accru de LEMP :

- La présence d'anticorps contre le virus JC.
- La durée du traitement, surtout au-delà de 2 ans. Après 2 ans de traitement, tous les patients doivent de nouveau être informés sur le risque de développer une LEMP.

- Traitement immunosuppresseur antérieur au traitement par natalizumab.

Bien entendu, les trois facteurs confondus augmentent significativement le risque de survenue de LEMP chez le patient traité par natalizumab. Des examens IRM plus fréquents (par ex. tous les 3 ou 6 mois) devront être envisagés pour les patients à haut risque de développer une LEMP.

L'analyse des anticorps anti-virus JC permet la stratification du risque du traitement et doit se faire avant d'instaurer le traitement. Les données actuelles suggèrent que le risque de développer une LEMP est faible lorsque l'index est inférieur ou égal à 0,9 et qu'il augmente fortement pour des valeurs supérieures à 1,5. Les patients présentant un résultat négatif à l'analyse des anticorps anti-virus JC peuvent néanmoins présenter un risque de survenue de LEMP en raison d'une infection à virus JC récente, d'une fluctuation du taux d'anticorps ou d'un résultat faussement négatif à l'analyse. (Figure 30)

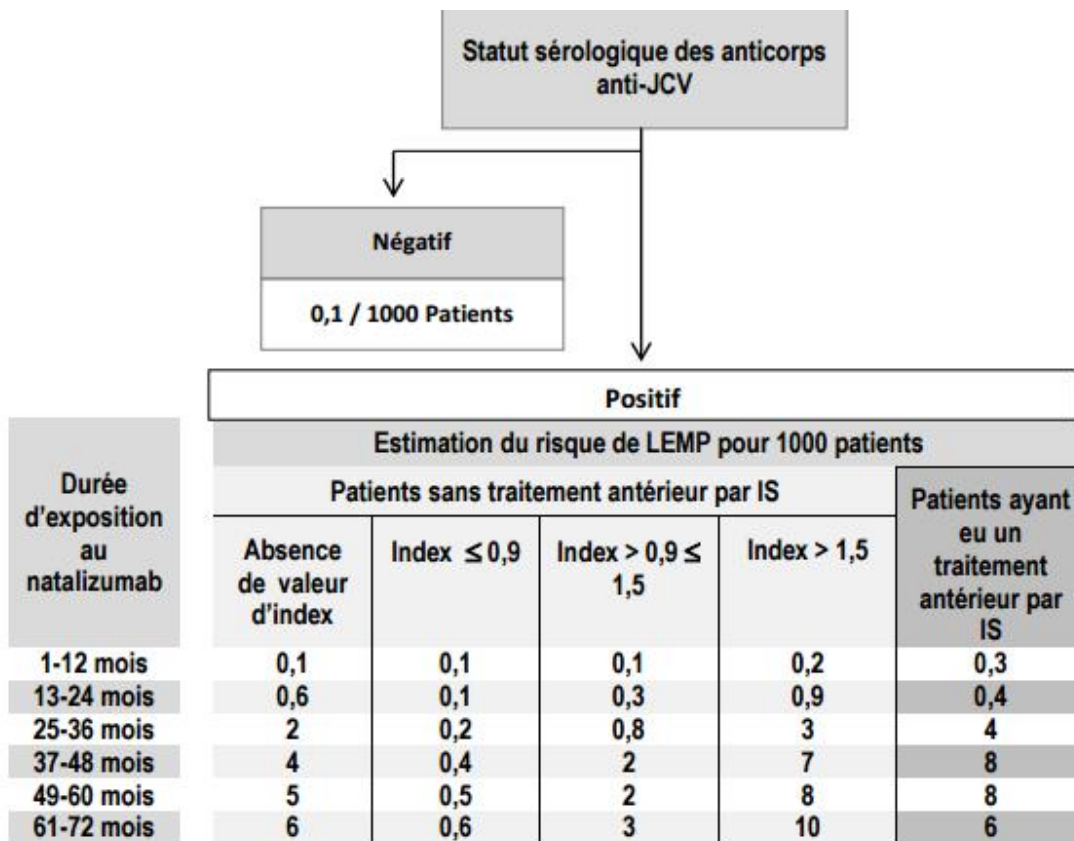


Figure 30 : Estimation du risque de LEMP chez les patients traités par natalizumab (135)

Contre-indications

- LEMP
- Patients présentant un risque accru d'infections opportunistes, y compris patients immunodéprimés (patients sous traitement immunosuppresseur ou patients immunodéprimés par des traitements antérieurs, par exemple mitoxantrone ou cyclophosphamide).
- Association avec d'autres traitements de fond.
- Cancers diagnostiqués en évolution, à l'exception des carcinomes 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 (134).

1.2.3.2 Alemtuzumab (Lemtrada®)

L'alemtuzumab a eu une première AMM dans la leucémie lymphoïde chronique à cellules B (LLCB), sous le nom de marque Campath®, à une dose de 30 mg/ml en juillet 2001. Cette autorisation a été abrogée par la Commission Européenne le 8 août 2012, à la demande du laboratoire. (136)

Mécanisme d'action

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par ADN recombinant qui cible la glycoprotéine CD52 membranaire exprimée de façon ubiquitaire.

L'alemtuzumab se lie à l'antigène CD52, présent en grandes quantités à la surface des lymphocytes T (CD3+) et B (CD19+) et en moindre quantité sur les cellules NK, les monocytes et les macrophages. L'antigène CD52 est peu ou pas présent sur les neutrophiles, les plasmocytes ou les cellules souches de la moelle osseuse.

Après sa liaison à la surface des lymphocytes T et B, l'alemtuzumab provoque la lyse des lymphocytes par l'intermédiaire d'une fixation du complément et une cytotoxicité à médiation cellulaire anticorps dépendante.

Le mécanisme d'action de l'alemtuzumab dans la SEP n'est pas totalement élucidé. Cependant, des travaux de recherche suggèrent des effets immunomodulateurs avec une déplétion initiale suivie d'une repopulation lymphocytaire, notamment :

- Modifications du nombre, des proportions et des propriétés de certaines sous-populations lymphocytaires après traitement
- Augmentation des lymphocytes Treg
- Augmentation des lymphocytes T et B mémoires
- Effets transitoires sur certaines cellules de l'immunité innée, à savoir, neutrophiles, macrophages, cellules NK

La déplétion en lymphocytes B et T périphériques induite par alemtuzumab et suivie d'une repopulation pourrait réduire le risque de poussée et donc ralentir la progression de la maladie.

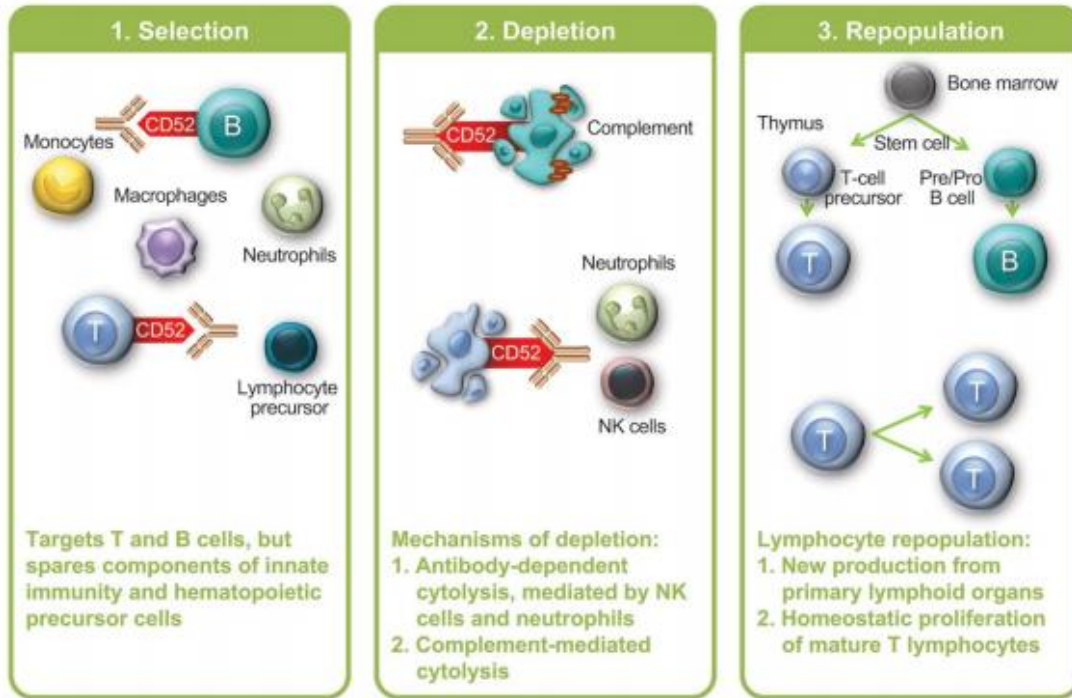


Figure 31: Mécanisme d'action de l'alemtuzumab en 3 étapes : Sélection-Déplétion-Repopulation (138)

Indication et prescription

L'alemtuzumab est indiqué chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou IRM (patient non stabilisé par un traitement de fond).

Le traitement par alemtuzumab doit être instauré et surveillé par un neurologue expérimenté dans la prise en charge de patients atteints de sclérose en plaques (SEP).

Des spécialistes ainsi que des équipements nécessaires au diagnostic et à la prise en charge rapides des effets adverses les plus fréquents, notamment troubles auto-immuns et infections, doivent être disponibles. Un matériel nécessaire à la prise en charge d'éventuelles réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques devra être disponible lors de la perfusion.

Les patients traités par alemtuzumab doivent recevoir la carte et le guide patient et être informés des risques d'alemtuzumab. (137)

Posologies et modes d'administration

La posologie d'alemtuzumab recommandée est de 12 mg/jour administrée en perfusion IV au cours de 2 cycles de traitement.

- Cycle de traitement initial : 12 mg/jour pendant 5 jours consécutifs (dose totale de 60 mg).
- Deuxième cycle de traitement : 12 mg/jour pendant 3 jours consécutifs (dose totale de 36 mg) administrés 12 mois après le cycle de traitement initial.

Les doses oubliées ne doivent pas être administrées le même jour qu'une dose planifiée.

Une surveillance particulière des patients doit être instaurée depuis l'instauration du traitement et pendant une période de 48 mois après la dernière perfusion.

Efficacité

Les essais de phase III de alemtuzumab étaient des études pivots randomisées de deux ans, en double aveugle, comparant un traitement par alemtuzumab à une forte dose d'IFN-β1a (Rebif®) par voie SC chez des patients atteints de formes récurrentes de sclérose en plaques dont la maladie était active et qui étaient soit naïfs de tout traitement (CARE-MS I), soit avaient progressé sous un autre traitement (CARE-MS II).

Dans CARE-MS I, alemtuzumab s'est montré significativement plus efficace que l'IFN-β1a en ce qui concerne la réduction du taux annualisé de rechute, la différence observée dans le ralentissement de la progression du handicap n'ayant toutefois pas été statistiquement significative.

Dans CARE-MS II, alemtuzumab a été significativement plus efficace que l'IFN-β1a dans la réduction du taux annualisé de rechute, tandis que l'accumulation du handicap a été significativement ralentie chez les patients traités par alemtuzumab comparativement à l'IFN-β1a. (139,140)

Plus de 90 % des patients ont été inscrits dans l'étude de prolongation. Ces patients étaient éligibles à un traitement supplémentaire par alemtuzumab au cours de l'étude de prolongation s'ils avaient présenté au moins une rechute ou au moins deux nouvelles lésions cérébrales ou spinales ou une augmentation du volume de ces dernières.

Le faible taux annualisé de rechute observé chez les patients traités par alemtuzumab dans le cadre des études de Phase III CARE-MS I et CARE-MS II s'est maintenu pendant toute la durée de l'étude de prolongation (respectivement 0,12 et 0,15 à la sixième année après la première injection).

A la sixième année de suivi de l'étude de prolongation :

- respectivement 77 % et 72 % des patients traités par alemtuzumab dans CARE-MS I et CARE-MS II n'ont pas présenté d'aggravation de la progression du handicap confirmée sur six mois, selon le score EDSS.
- respectivement 34 % et 43 % des patients qui présentaient un handicap avant le traitement par alemtuzumab dans le cadre de CARE-MS I et CARE-MS II ont présenté une amélioration confirmée de leur score EDSS pendant au moins six mois, comparativement au score prétraitement.

- les patients traités par alemtuzumab dans le cadre de CARE-MS I et CARE-MS II ont présenté un ralentissement de la perte de volume cérébral (141).

Effets adverses

Les principaux effets adverses ont été de nature auto-immune : Purpura thrombopénique immunologique, troubles thyroïdiens, néphropathies, cytopénies. Des Réactions au point d'injections et des infections ont été rapportées.

Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés dans le RCP.
- Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Surveillance

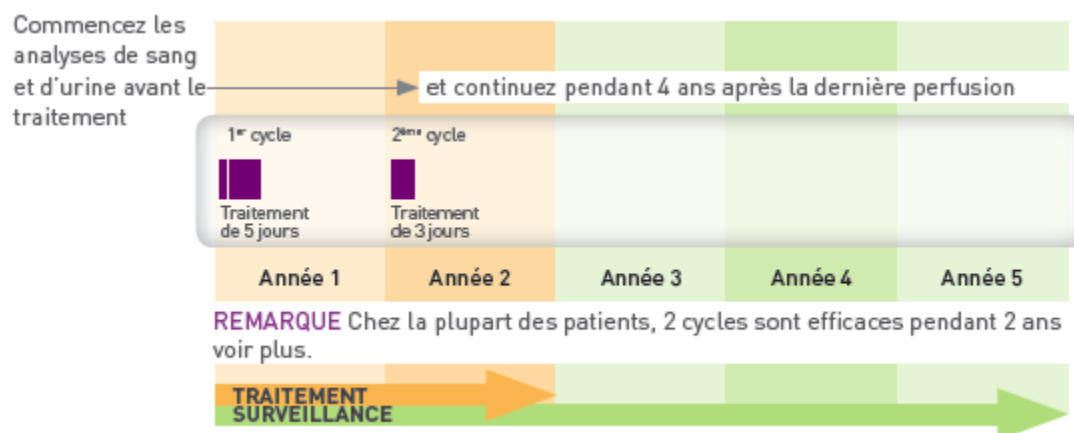


Figure 32 : Présentation générale du traitement de Lemtrada® (142)

La surveillance des différents effets adverses est résumée dans le tableau suivant (142) :

Pathologie	Activité	Calendrier	Surveillance
Purpura thrombocytopénique immunologique (PTI)	Numération formule sanguine et plaquettaire	Avant l'instauration du traitement avec alemtuzumab	Chaque mois pendant 48 mois après la dernière perfusion
Néphropathies notamment la maladie des anticorps antimembrane basale glomérulaire (maladie anti-MBG)	Créatinine sérique Analyse d'urine avec microscopie	Avant l'instauration du traitement avec alemtuzumab	Chaque mois pendant 48 mois après la dernière perfusion
Troubles thyroïdiens	Tests de la fonction thyroïdienne (tels que TSH)	Avant l'instauration du traitement avec alemtuzumab	Tous les 3 mois pendant 48 mois après la dernière perfusion

1.2.3.3 Ocrelizumab (Ocrevus®)

Ocrelizumab est homologué aux Etats-Unis depuis 2017 et vient d'être homologué par la Commission européenne. Le Comité des médicaments à usage humain (CHMP), l'instance chargée d'examiner les médicaments qui peuvent être commercialisés dans l'Union Européenne, s'était déjà prononcé en sa faveur Il devrait arriver sur le marché français en 2018-2019. Avant son AMM, l'ocrelizumab faisait déjà l'objet d'une ATU pour les patients atteints de SEP-PP. (143,144)

Mécanisme d'action

Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible sélectivement CD20 exprimé par les lymphocytes B.

CD20 est un antigène de surface cellulaire présent sur les lymphocytes pré-B, les lymphocytes B matures et les lymphocytes B mémoires, mais qui n'est pas exprimé à la surface des cellules souches lymphoïdes et des plasmocytes.

Les mécanismes précis par lesquels ocrelizumab exerce ses effets cliniques thérapeutiques dans la SEP ne sont pas complètement élucidés, mais il est présumé une immunomodulation par réduction du nombre et de la fonction des lymphocytes B CD20+.

Après liaison à la surface cellulaire, ocrelizumab entraîne une déplétion sélective en lymphocytes B CD20+ par activation du complément, phagocytose, et apoptose. La capacité de reconstitution des lymphocytes B et de l'immunité humorale préexistante sont préservées. De plus, l'immunité innée et le nombre total de lymphocytes T ne sont pas affectés. (144)

Indication et prescription

Ocrelizumab est indiqué dans le traitement :

- des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente SEP-RR définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie.
- des patients adultes atteints de SEP-PP à un stade précoce en termes de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire. (145)

Posologie et mode d'administration

Le traitement par ocrelizumab doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant l'expérience du diagnostic et du traitement des affections neurologiques et ayant accès au matériel nécessaire à la prise en charge des effets adverses sévères tels que les réactions liées à la perfusion (RAP) graves.

Ocrelizumab est administré par perfusion IV tous les 6 mois. La première dose est fractionnée en deux perfusions de 300 mg administrées à deux semaines d'intervalle, et les doses suivantes sont administrées en perfusions uniques de 600 mg. Un intervalle minimal de 5 mois doit être maintenu entre chaque dose d'ocrelizumab. (145)

Efficacité

SEP-RR

OPERA I et OPERA II, deux études cliniques pivots de phase III, de méthodologie identique comparaient un bras ocrelizumab 600 mg *versus* IFN- β 1a à forte dose.

Les principaux résultats des études OPERA indiquent :

- une réduction relative du taux annualisé de poussées par rapport à l'interféron bêta-1a de 46 % dans le cas de l'étude OPERA I et 47 % dans OPERA II
- une réduction de 40 % du risque relatif de progression confirmée de l'invalidité s'étant maintenue pendant 12 semaines
- des réductions relatives du nombre total de lésions rehaussées par le gadolinium en T1 de 94 % et de 95 %, dans les études OPERA I et OPERA II respectivement

Les effets adverses signalés le plus souvent étaient les réactions à la perfusion et les infections des voies respiratoires. (144)

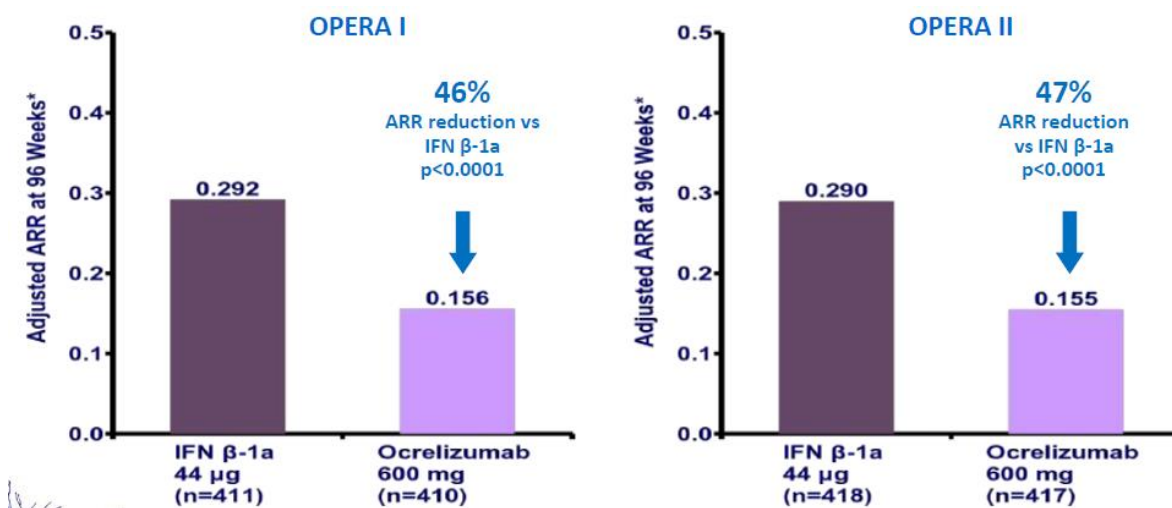


Figure 33: Comparaison du bras ocrelizumab 600 mg *versus* bras IFN- β 1a dans OPERA I et II (146)

SEP-PP

Dans l'essai multicentrique ORATORIO, 732 patients atteints de SEP-PP ont été randomisés pour recevoir soit 600 mg d'ocrelizumab tous les 6 mois soit un placebo.

Le critère primaire d'efficacité est le temps avant la progression du handicap, défini par une aggravation continue sur au moins 12 semaines du degré d'incapacité physique mesuré par l'échelle.

L'ocrelizumab réduit le risque de progression du handicap pendant au moins 12 semaines de 24 % *versus* placebo. En parallèle, il diminue de 25% le risque de progression du handicap pendant au moins 24 semaines et de 29% le temps requis pour parcourir une distance à pied de 25 pas soit 7,62 mètres.

Pour ce qui est des effets secondaires, le médicament peut provoquer des réactions liées à la perfusion qui peuvent être graves.

En plus des réactions liées à la perfusion, l'effet secondaire le plus fréquent pour la forme récidivante était une infection des voies respiratoires supérieures et pour la forme progressive, les effets les plus fréquents étaient l'infection des voies respiratoires supérieures, l'infection cutanée et l'infection des voies respiratoires inférieures. (144)

Contre-indication

- Hypersensibilité à l'ocrelizumab ou à l'un des excipients
- Patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère (stade NYHA IV)
- Patients avec une immunodépression sévère, y compris les patients qui suivent actuellement un traitement immunosuppresseur (à l'exception des traitements symptomatiques avec des corticostéroïdes contre les récurrences) ou dont le système immunitaire est affaibli par les traitements précédents
- Présence d'une infection active
- Affection active maligne existante, à l'exception des patients avec un carcinome basocellulaire
- Début du traitement durant la grossesse. (145)

1.2.3.4 Daclizumab (Zinbryta®)

Le daclizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe de manière hautement spécifique à la sous-unité α , ou Tac (CD25) du complexe récepteur à haute affinité pour l'IL-2. Cette sous-unité est anormalement exprimée à la surface des lymphocytes T chez les patients atteints de SEP. Dans la SEP, daclizumab est auto-administré en injections SC une fois par mois et avait obtenu une AMM en 2016.

Son indication dans la SEP a été retenue grâce aux résultats des essais DECIDE et SELECT.

Le daclizumab est déjà indiqué sous le nom de Zenapax® dans la prophylaxie du rejet aigu d'organe chez les patients recevant une transplantation rénale allogénique. (104,147)

Le 7 février 2018, l'agence européenne du médicament (EMA) a demandé l'arrêt immédiat de la commercialisation du daclizumab pour le traitement de la SEP et le rappel des lots présents dans les pharmacies et les hôpitaux.

Cette décision intervient suite aux signalements de 12 cas de troubles cérébraux inflammatoires graves de par le monde, notamment d'encéphalites et de méningoencéphalites, ayant conduits à 3 décès.

Dans son communiqué, l'EMA indique que d'après son enquête préliminaire « les réactions immunitaires observées dans les cas rapportés pourraient être liées au daclizumab et qu'il pourrait aussi être lié à des réactions immunitaires sévère au niveau de plusieurs autres organes ».

L'agence recommande aux professionnels de santé de ne pas initier de nouveaux traitements et d'envisager immédiatement la prescription de traitements alternatifs chez les patients qui reçoivent déjà l'anticorps monoclonal.

Elle préconise également un suivi d'au moins 6 mois chez les patients qui arrêtent le traitement par analyses régulières des transaminases.

Un an tout juste après avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne dans la sclérose en plaques récurrente, le daclizumab avait vu ses indications restreintes provisoirement aux patients en échec thérapeutique ou intolérants aux autres traitements et dont la maladie était très active ou évoluait rapidement. Cette mesure faisait suite aux signalements d'un cas d'hépatite fulminante mortel dans une étude observationnelle et de 4 cas de lésions hépatiques sévères.

I.2.4 Les traitements par voie orale

I.2.4.1 Fingolimod (Gilenya®)

Le fingolimod est le premier traitement oral de la SEP, il a obtenu une AMM européenne en 2011 pour le traitement de fond des formes très actives de SEP-RR. (149)

Le rôle de la sphingosine 1 Phosphate (S1P) dans l'immunité

La S1P est un médiateur lipidique endogène qui active une famille de récepteurs couplés aux protéines G ; cette famille comprend actuellement 5 membres (S1P1 à S1P5), S1P1 étant largement exprimé sur les lymphocytes T et B. L'expression de cette famille de récepteurs est cependant ubiquitaire dans l'organisme, ce qui conduit à des effets pléiotropes de la S1P. La S1P est produite par la phosphorylation de la sphingosine endogène par les sphingosines kinases 1 et 2, enzymes d'expression elles aussi ubiquitaires.

L'action de la S1P interfère avec l'étape de migration des lymphocytes à travers les organes lymphoïdes secondaires : rate, ganglions lymphatiques.

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 au sein des ganglions, 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 d'expression du récepteur S1P1 à la surface des lymphocytes. Ces lymphocytes, n'étant temporairement plus sensibles au gradient de S1P, sont transitoirement bloqués dans les ganglions lymphatiques, ce qui permet une activation et une amplification clonale de la population de lymphocytes T spécifique de l'antigène.

Une fois les lymphocytes T activés, une réexpression du récepteur S1P1 survient et les lymphocytes, redevenus sensibles au gradient de concentration S1P, peuvent migrer à l'extérieur des ganglions lymphatiques vers la circulation périphérique (figure 34). (151-153)

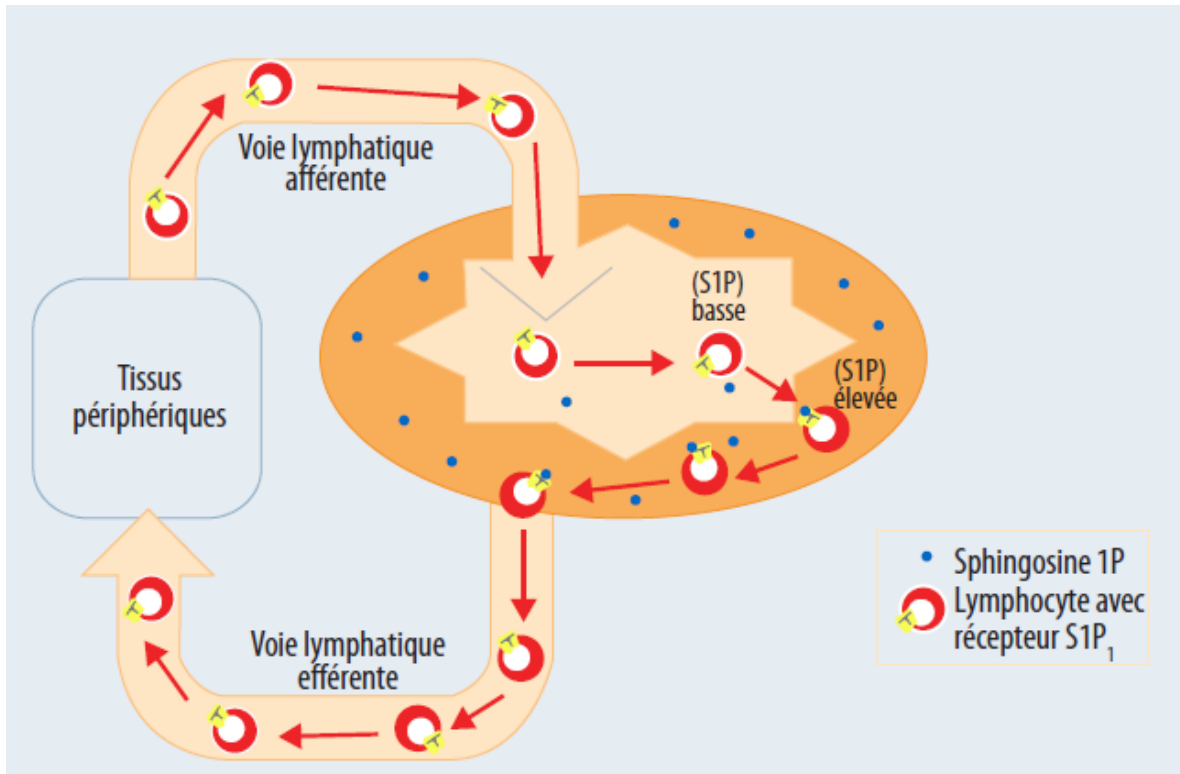


Figure 34 : La sortie des lymphocytes des ganglions lymphatiques dépend du gradient de concentration de S1P [S1P]. Les lymphocytes peuvent circuler librement entre la circulation périphérique et les ganglions lymphatiques. (150)

Mécanisme d'action

Le fingolimod est un modulateur des récepteurs à la S1P, il est métabolisé par la sphingosine kinase en phosphate de fingolimod, son métabolite actif. Le phosphate de fingolimod se lie à aux récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P) de type 1 présents sur les lymphocytes et traverse facilement la BHE pour se lier aux récepteurs à la S1P de type 1 situés sur les cellules neurales dans le SNC.

En agissant comme un antagoniste fonctionnel des récepteurs à la S1P sur les lymphocytes, le phosphate de fingolimod provoque leur séquestration dans les ganglions lymphatiques, ce qui entraîne une redistribution des lymphocytes, plutôt qu'une déplétion.

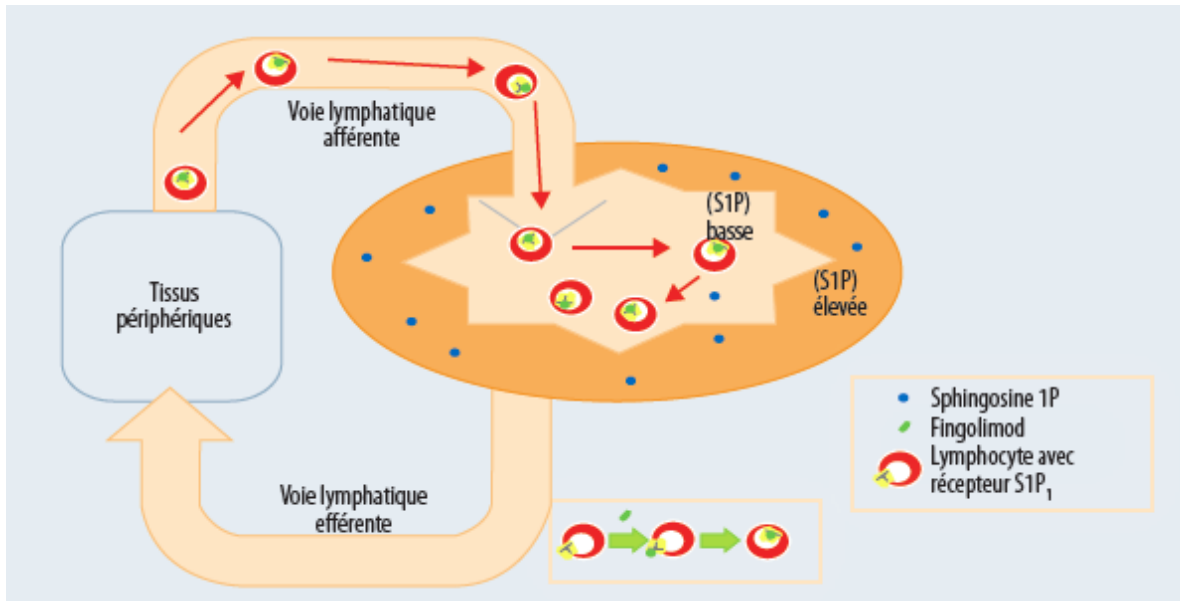


Figure 35: Action du fingolimod sur le système immunitaire (150).

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

Indication et prescription

Le fingolimod est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de SEP rémittente-récurrente pour les groupes de patients adultes suivants :

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la sclérose en plaques.

Ou

- Patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 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 (149).

Posologies et modes 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 (149).

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 qui comparait fingolimod *versus* placebo et l'étude TRANSFORMS qui comparait fingolimod *versus* IFN- β 1a (Avonex®).

Etude FREEDOMS: fingolimod *versus* placebo

Deux doses de fingolimod ont été testées (0,5 et 1,25 mg/jour) sur 1272 patients. 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.

Les résultats de l'étude ont montré:

- 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)
- 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%)
- 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 (149).

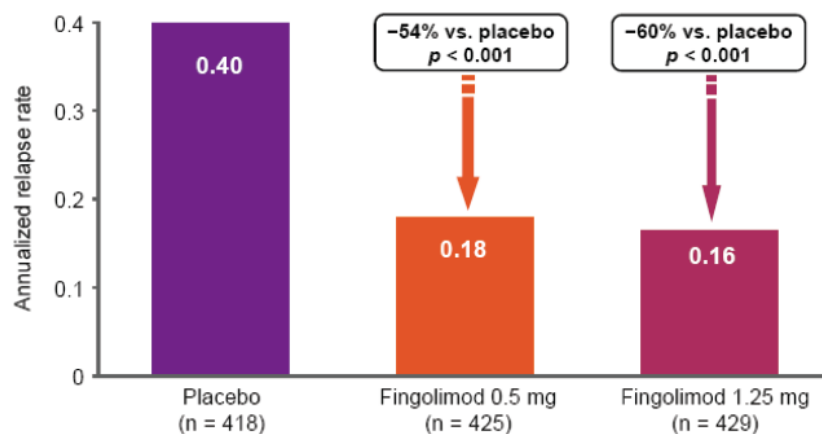


Figure 36 : Taux annualisé de poussée au cours de l'étude FREEDOMS comparant l'efficacité du fingolimod 0.5 mg et 1.25 mg au placebo (154).

Cependant, le fingolimod a entraîné des effets adverses sévères dans plus de 10% des cas, comme des bradycardies qui se déclenchaient essentiellement après la première prise du traitement (149).

Etude TRANSFORMS: fingolimod vs IFN β 1a

L'objectif principal de cette étude était de connaître l'efficacité du fingolimod par rapport à un traitement de référence qui est l'IFN β 1a.

Les patients étaient répartis en trois groupes (fingolimod à 0.5mg/j, 1.25mg/j ou IFN- β 1a par voie IM à 30 μ g/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 β 1a 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)

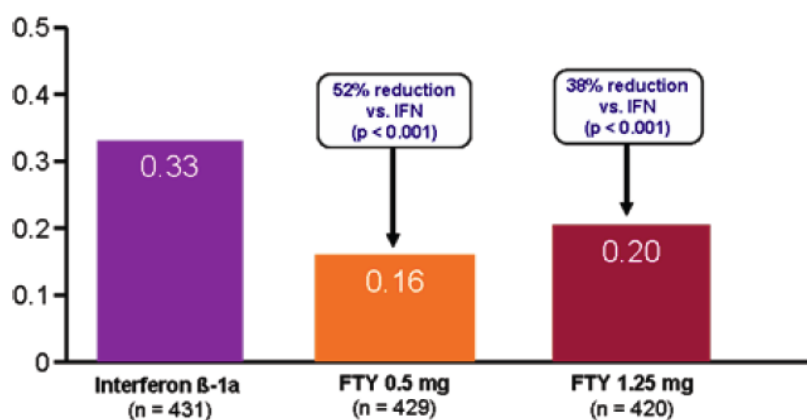


Figure 37 : Taux annualisé de poussées au cours de l'étude TRANSFORMS comparant l'efficacité du fingolimod à l'IFN- β 1a IM. (155).

Effets adverses

La majorité des effets adverses sont liés au mécanisme d'action du fingolimod sur les récepteurs S1P1 et S1P3.

- Brady arythmie : l'instauration du traitement par le fingolimod entraîne une diminution transitoire de la fréquence cardiaque et peut également être associée à des retards de conduction auriculo-ventriculaire. Au cours des études cliniques, la diminution maximale de la fréquence cardiaque a été observée 4 à 5 heures après l'instauration du traitement. Ainsi lors d'une première administration du produit nécessite que cette administration soit effectuée sous surveillance médicale étroite.
- Œdème maculaire : au cours des études cliniques, 0,4 % des patients traités à la dose de 0,5 mg et 1,1 % des patients traités à la dose supérieure de 1,25 mg ont développé un œdème maculaire. La majorité des cas est survenue au cours des 3 à 4 premiers mois de traitement.

- Pression artérielle : augmentation moyenne d'environ 2 mm Hg de la pression systolique et d'environ 1 mm Hg de la pression diastolique, se manifestant deux mois environ après le début du traitement.
- Transaminases hépatiques : élévation asymptomatique des taux sériques de transaminases hépatique.

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. (149).

Contre-indications

- Syndrome d'immunodéficience connu.
- 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 actives sévères, infections chroniques actives (hépatite, tuberculose).
- Cancers diagnostiqués en évolution.
- Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh).
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. (156)

Surveillance et précautions d'emploi

Surveillance requise à l'initiation du traitement

Avant la première dose :

- Réaliser un ECG avant la première dose de fingolimod.
- Mesurer la pression artérielle avant la première dose de fingolimod.
- Faire un bilan biologique hépatique avant l'instauration du traitement.
- Réaliser un bilan ophtalmologique avant l'instauration du traitement par fingolimod chez les patients diabétiques ou ayant des antécédents d'uvéite.

Pendant les 6 heures suivant l'administration de la première dose :

- Surveiller les patients pendant une période de 6 heures suivant l'administration de la première dose de fingolimod pour détecter les signes et symptômes de bradycardie avec notamment une mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle toutes les heures. Une surveillance électrocardiographique continue (en temps réel) est recommandée.
- Réaliser un ECG à la fin de la période de surveillance de 6 heures. (156)

1.2.4.2 Teriflunomide (Aubagio®)

Le tériflunomide est le métabolite actif prédominant de léflunomide, commercialisé depuis 1999 sous le nom de spécialité Arava® dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique.

La prescription est réservée aux spécialistes et services de neurologie (157).

Mécanisme d'action

Le tériflunomide est un immunomodulateur qui régule la sur-activation cellulaire, mais sans altérer le système immunitaire en général. Il agit à travers du cycle cellulaire, en inhibant de manière sélective et réversible la dihydro-orotate déshydrogénase (DHO-DH), enzyme mitochondriale et ainsi bloque la synthèse de la pyrimidine.

Ce blocage de la pyrimidine induit une réduction de la prolifération des lymphocytes B y T activé avec comme point de contrôle la phase G1/S de la division cellulaire, sans causer la mort cellulaire et sans interagir comme la chimiothérapie sur les phases M, G2 ou S de la division cellulaire.

Par ce mécanisme, le tériflunomide inhibe la division cellulaire rapide des lymphocytes T et B activés.

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 du tériflunomide, permettant ainsi au système immunitaire de jouer pleinement son rôle défensif en cas d'infection. (158,159)

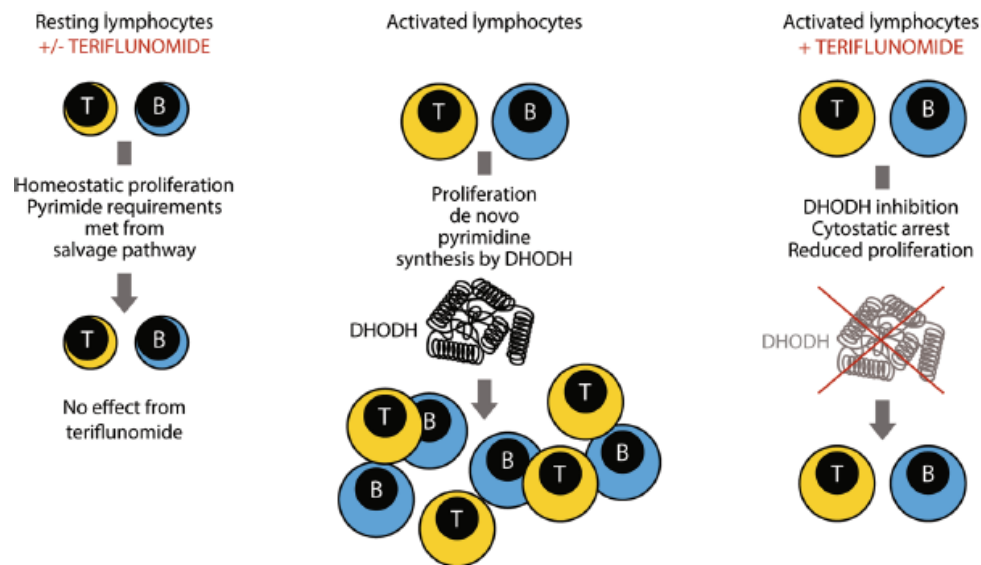


Figure 38 : Mécanisme d'action du tériflunomide (158)

Indication et prescription

Teriflunomide est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de SEP-RR.

Posologies et modes 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 (TEMPO et TOWER) ont permis l'obtention de l'AMM dans la SEP-RR. Elles ont eu pour objectif de comparer les doses de 7 et 14 mg du tériflunomide *versus* placebo.

L'étude TEMPO, à double insu contrôlés par placebo, a duré deux ans et a inclus 1 088 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
- 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 profil de tolérance du tériflunomide a aussi été bien défini avec un nombre équivalent de patients ayant signalé des effets adverses dans les groupes tériflunomide et placebo. (160)

Dans l'étude TOWER, 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). De façon similaire aux résultats observés lors de l'essai TEMPO, 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.

Effets adverses

Les effets adverses les plus fréquemment observés sont des rhinopharyngites, maux de tête, paresthésies, diarrhées, augmentation des transaminases, nausées et une légère alopecie (157).

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. (162)

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. (162)

En cas de switch, une procédure d'élimination accélérée est requise du a la demi vie longue du tériflunomide (jusqu'à 2 ans). (104)

1.2.4.3 Diméthylfumarate (Tecfidera®)

La molécule de dimethyl fumarate (DMF) était utilisée depuis longtemps comme traitement oral d'une maladie de peau, le psoriasis, qui provoque le plus souvent des plaques rouges au niveau des coudes, des genoux et du cuir chevelu (163)

Mécanisme d'action

Le mécanisme de son action est encore en partie inexpliqué.

- anti-inflammatoire par le biais de la production de cytokines particulières et immunomodulatrice en réduisant sensiblement le nombre de lymphocytes
- effet cytoprotecteur et antioxydant en augmentant l'expression des gènes NRF 2-dépendants.

Indication et prescription

Le DMF est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente. Le DMF administré par voie orale est une alternative aux autres médicaments indiqués dans le traitement de fond de la SEP-RR. Les données dans les formes très actives de SEP-RR sont limitées. La prescription se fait par un neurologue et le médicament n'est disponible qu'en pharmacie hospitalière. (164)

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 (165).

Efficacité

DEFINE et CONFIRM, les deux études de référence du DMF contre placebo durant 2 ans furent publiées en 2012 dans le New England Journal of Medicine. Elles diffèrent par les doses utilisées ou l'ajout d'un traitement de comparaison. (163)

Dans l'étude DEFINE, il existait trois groupes sur un total de 1 234 patients atteints de SEP-RR recrutés : 408 sont sous placebo, 410 sont traités par DMF à raison de 240 mg matin et soir et 416 prennent 240 mg trois fois par jour. Seule l'administration en deux prises sera retenue par la suite.

Le critère principal d'efficacité a été jugé sur la réduction du taux annualisé de poussées par rapport au placebo.

Les résultats de cette étude ont montré un effet bénéfique du DMF 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 %) (166)

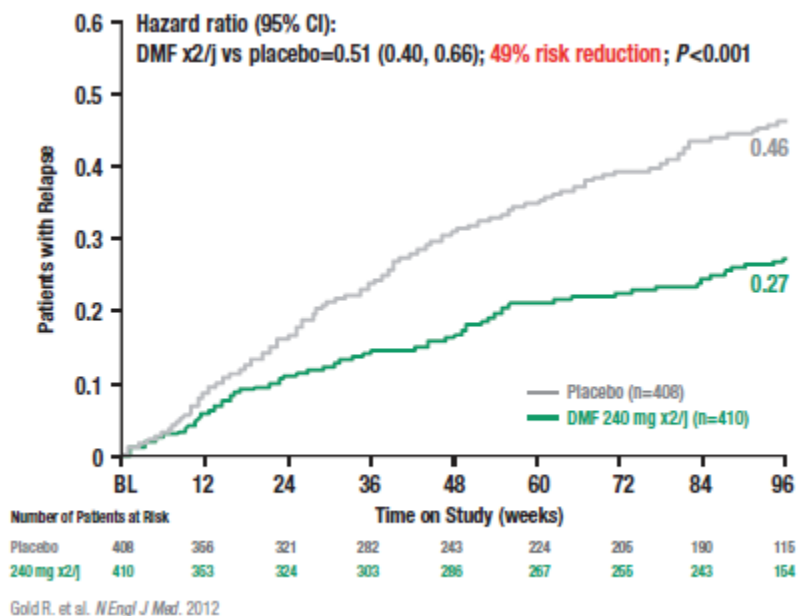


Figure 39 : Diminution de 49 % du risque de présenter une poussée sur 2 ans, critère principal (163)

Dans l'étude CONFIRM, le pool de 1 417 patients est reparti en trois groupes : placebo, DMF 240 mg deux fois par jour et acétate de glatiramère (Copaxone®) à dose quotidienne.

Le critère principale d'efficacité a été jugé sur la réduction du pourcentage de patients ayant eu une poussée à deux ans.

Après deux ans de traitement, la fréquence annuelle des poussées a été diminuée de 44 à 51% chez les patients prenant le DMF en comparaison du placebo et de 29% chez les patients sous acétate de glatiramère, toujours en comparaison du placebo.

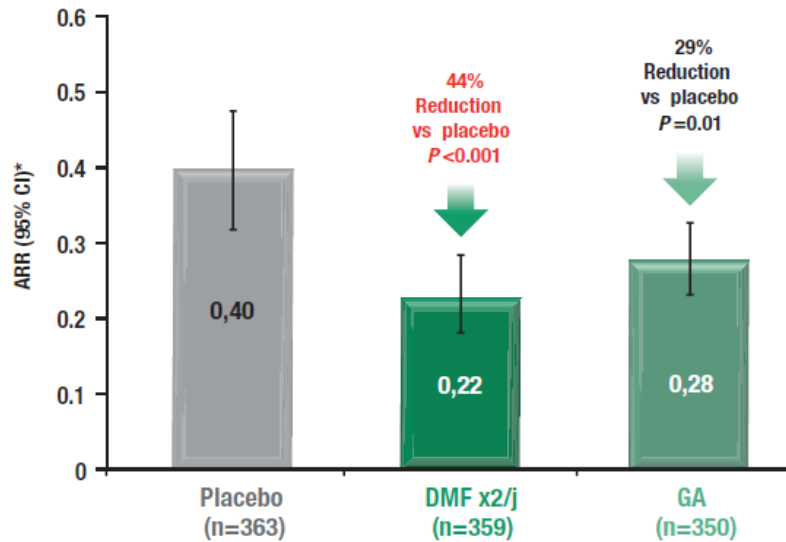


Figure 40 : Taux annualisé de poussées : diminution de 44 % du taux annualisé de poussée à 2 ans (163)

Effets adverses

Les deux évènements adverses très fréquents sont les bouffées congestives de survenue rapide et les troubles gastro-intestinaux, surtout au cours du premier mois de traitement, passant de 20-30 % à moins de 5 % dès le deuxième mois.

Les bouffées congestives (34 % des patients) sont à type de sensations de chaleur, rougeur, démangeaisons, brûlure ; rarement une éruption généralisée d'intolérance. La prise concomitante d'aspirine (325 mg) au début du traitement peut les limiter.

Les troubles gastro-intestinaux sont variés : diarrhée, nausées plus que vomissements, douleurs abdominales, perte d'appétit. Des traitements symptomatiques peuvent les minimiser : anti-acide, antidiarrhéiques.

Le taux de lymphocytes dans le sang diminue la première année de traitement, puis se stabilise et reste dans des valeurs normales sauf à de très rares exceptions ; il n'a pas été observé d'infections de ce fait au cours des essais contrôlés.

Une élévation modérée des enzymes hépatiques (transaminases), une présence de protéines et de cétones dans les urines, une baisse de 25 % du taux de vitamine D dans le sang ont été constatées et justifient une surveillance.

Enfin, une contraception appropriée est nécessaire pendant le traitement qui sera arrêté deux à trois mois avant une possible grossesse. Des 40 cas de grossesses survenus sous DMF dans le monde, il ressort qu'il n'y a pas eu de complications flagrantes.

Un cas de LEMP a été rapporté en octobre 2014. Ceci est le premier cas confirmé de LEMP clairement imputable au traitement par le DMF. D'autres cas isolés de LEMP ou de suspicion de

LEMP survenus sous DMF sont mis en rapport en premier lieu avec d'autres facteurs de risque, notamment un traitement prolongé antérieur par natalizumab. (163,167)

Contre-indications

- Grossesse, allaitement
- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (165).

Surveillance

Un hémogramme doit être réalisé avant et pendant le traitement par le DMF 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 DMF (165)

1.2.4.4 Cladribine (mavenclad®)

Auparavant utilisé comme chimiothérapeutique dans le lymphome, la cladribine est un immunosuppresseur puissant, inhibant la synthèse de l'ADN spécifiquement dans les lymphocytes. (168)

L'agence Européenne du médicament a autorisé la commercialisation du Mavenclad® en 2017.

Mécanisme d'action

La cladribine est un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine qui cible de manière sélective les lymphocytes B et CD4+ en s'interférant à la synthèse de l'ADN au sein des lymphocytes T nocifs, elle entraîne une déplétion de ces cellules et atténue ainsi l'inflammation qu'elles provoquent. La cladribine induit un profil anti-inflammatoire avec une augmentation du rapport IL4 / INF- γ et augmente la production d'IL-10.

Le mécanisme par lequel cladribine exerce ses effets thérapeutiques dans la SEP n'est pas entièrement élucidé mais il semblerait que son effet prépondérant sur les lymphocytes B et T vienne interrompre la cascade d'événements immunitaires jouant un rôle central dans la SEP. (104,169)

Indication et prescription

La cladribine est indiquée chez les adultes dans le traitement des formes très actives de SEP récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie (IRM) (170)

Posologie et mode d'administration

Le traitement par la cladribine doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement de la SEP.

Le traitement par la cladribine consiste en 2 séries de traitement se déroulant sur 2 ans. Au début du premier mois et du deuxième mois de la première année, une dose de 10 mg ou de 20 mg est à prendre par voie orale une fois par jour pendant 4 ou 5 jours. Ce procédé sera à répéter au début du premier mois et du deuxième mois de la deuxième année. Lors d'un traitement de la SEP, la dose de cladribine dépendra de la masse pondérale. La dose totale devra être calculée avant chaque cycle de traitement.

Efficacité

L'étude CLARITY, un essai clinique de phase III a permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la cladribine administrée par voie orale chez 1 326 participants atteints de la forme cyclique de la SEP. Plus précisément, cet essai à double insu et à répartition aléatoire avait pour but de comparer les effets de deux doses de cladribine (3,5 mg/kg et 5,25 mg/kg) *versus* placebo. Les participants ont été suivis pendant une période maximale de deux ans.

Le traitement par la cladribine à faible dose a entraîné une réduction de 58 % de la fréquence annuelle des poussées comparativement au placebo, et le traitement à forte dose a été associé à une réduction de 55 % de ce paramètre par rapport au placebo. En outre, on a observé une diminution du

risque de progression soutenue des incapacités sur trois mois et du nombre de lésions cérébrales mises en évidence par les examens d'imagerie chez les participants qui ont reçu la cladribine. La phase de prolongation de cette étude consistait à évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de la cladribine au cours des deux années qui ont suivi la fin du traitement par cet agent. Les résultats de cette phase de prolongation n'ont pas encore été publiés.

L'étude ORACLE MS, un essai clinique de phase III a été mené en vue de déterminer si la cladribine est capable de réduire le risque d'apparition de la SEP chez les personnes qui ont subi un SCI. Cet essai a été réalisé auprès de 616 participants, qui ont reçu de la cladribine à faible ou à forte dose ou un placebo. Les deux doses de cladribine ont significativement retardé l'apparition de la SEP comparativement au placebo chez les personnes qui avaient déjà présenté un SCI.

L'étude ONWARD, essai de phase II a été réalisé afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la cladribine lorsqu'elle est utilisée comme traitement d'appoint chez des sujets qui ont été en proie à au moins une poussée de SEP alors qu'ils recevaient un traitement par IFN β . Les participants à cet essai ont été répartis aléatoirement dans deux groupes, l'un devant recevoir un traitement associant la cladribine à l'IFN β , et l'autre, un placebo et l'IFN β .

Des résultats ont été présentés au congrès 2016 de l'Académie Américaine de Neurologie, après deux ans, les participants qui avaient reçu la cladribine et l'IFN- β étaient 63 % moins susceptibles de subir une poussée que ceux qui avaient reçu le placebo et l'IFN- β . (171,172)

Effets adverses

La FDA et l'EMA ont tous deux refusés la demande d'homologation de la cladribine qui leur avait été présentée, en raison de préoccupations liées au risque de cancer associé à ce médicament (des cas de cancer avaient été observés dans le groupe traité par la cladribine lors de l'étude CLARITY). Les demandes d'homologation ont donc été abandonnées. Or, d'autres études ont démontré depuis que le risque de cancer qui a été associé à la cladribine au cours de l'étude CLARITY n'était pas plus élevé que celui qui avait été associé à d'autres immunomodulateurs, qui sont aujourd'hui approuvés, au cours des premiers essais de phase III menés sur ces derniers. À la lumière de ces résultats, Merck a relancé le processus de demande d'homologation auprès de l'EMA et a changé le nom de marque de Movectro® à Mavenclad®.

La cladribine est liée à un risque de lymphopénie dose dépendante (21.6% et 31.5% respectivement pour les doses 3,5 mg/kg et 5,25 mg/kg), associé à une augmentation des infections virales, à prédominance herpès zoster. La FDA a catégorisé la cladribine comme catégorie C tératogène.

Les événements adverses graves durant l'étude CLARITY comprenaient également quatre décès, dont un seul attribuable à la cladribine (tuberculose réactivation), et dix néoplasmes. (168,173)

Contre-indication

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.
- Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Infection chronique active (tuberculose ou hépatite).

- Instauration du traitement par cladribine chez les patients immunodéprimés, y compris les patients recevant actuellement un traitement immunosuppresseur ou myélosuppresseur
- Affection maligne évolutive.
- Insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 60 mL/min)
- Grossesse et allaitement

Un tableau récapitulatif des traitements actuels est disponible en Annexe 6.

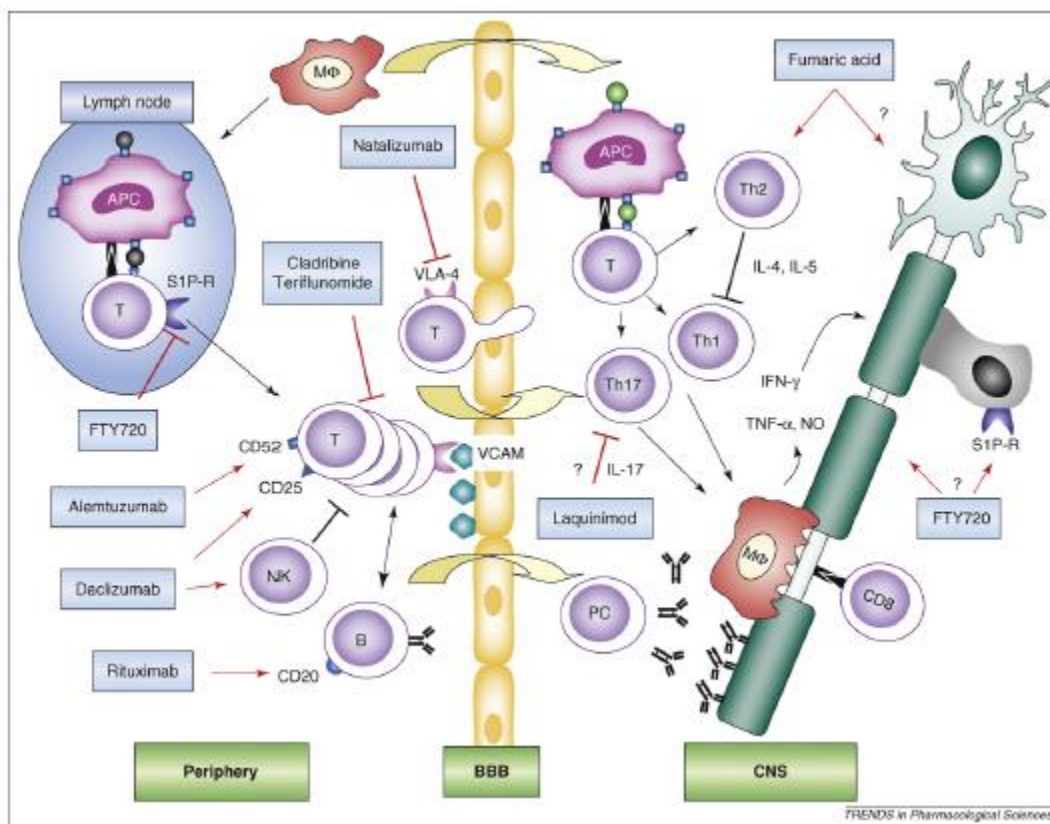


Figure 41 : Représentation schématique des cibles des traitements actuels et futurs.(172)

Dans les organes lymphoïdes périphériques les LT autoréactives interagissent avec les CPA (ACP dans la figure 41) et les lymphocytes B. Après activation, les LT sont capables de traverser la BHE. Dans le SNC, la réactivation des cellules T autoréactives entraîne la production des cytokines pro inflammatoires telles que $IFN-\gamma$, $TNF-\alpha$ et $IL-17$, l'attraction des macrophages et de la microglie, la production d'anticorps par les plasmocytes et l'attaque par les lymphocytes T $CD8^+$. Ensemble, ces mécanismes conduisent à la démyélinisation et à la lésion axonale. Les interactions des cellules immunitaires sont montrées avec des flèches noires et la migration à travers la BHE est affichée avec du jaune flèches. Les flèches rouges indiquent des interactions thérapeutiques avec des flèches pointues représentant le ciblage de types de cellules spécifiques ou de molécules, les lignes en T en rouge indiquent le blocage des voies ou récepteurs. Les mécanismes hypothétiques non prouvés in vivo sont représentés avec un point d'interrogation. Abréviations: APC, cellule présentatrice d'antigène; B, cellule B; BBB, Barrière Hématoencéphalique; SNC, système nerveux central; IL, interleukine; $INF-\gamma$, interféron γ ; NK, Natural Killer Cells; NO, Monoxyde d'azote; PC, cellule plasmatique; S1P-R, sphingosine-1-phosphate récepteur; Th, cellule auxiliaire T; $TNF-\alpha$, Tumor Necrose Factor α ; VCAM, protéine d'adhésion cellulaire vasculaire 1.

II. Réparation de la myéline et neuroprotection

L'induction d'une remyélinisation permet de restaurer une conduction nerveuse satisfaisante, mais est aussi un moyen très efficace de protéger les neurones. Deux principales stratégies de remyélinisation sont actuellement à l'étude via deux grands principes qui sont : la stimulation des capacités de remyélinisation endogène et l'induction d'une remyélinisation par voie exogène. Dans le premier cas, 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, mais cette voie en est encore à l'étude. 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 autre approche 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 peu ou pas de réparation. (127)

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.

Les IFN- β et l'acétate de glatiramère pourraient avoir des propriétés neuro-protectrices médiées par la libération de facteurs neurotrophiques par les lymphocytes mais la réalité clinique de cet effet reste incertaine.

De multiples autres pistes thérapeutiques se développent, notamment à l'aide de modulateurs de canaux ioniques. Malheureusement les résultats récents obtenus avec la lamotrigine, bloqueur non spécifique des canaux sodium, n'ont pas démontré d'effet neuroprotecteur clinique ou radiologique franc dans un essai limité de phase II dans les formes progressives. D'autres pistes, 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 phosphodiesterases, 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. Il s'agit peut-être d'une première ouverture vers des traitements dont les mécanismes ne sont jusque-là pas ciblés dans cette maladie. (174,175)

III. Stratégies Thérapeutiques

Il n'existe pas de consensus absolu, mais il est important d'introduire un traitement de fond dès que possible.

III.1 Le switch

Le switch est un changement de traitement au sein d'une même catégorie d'efficacité.

Quand une poussée survenue sous un traitement bien conduit, ne récupère pas, que l'IRM s'est modifiée mais que le risque de handicap à court et moyen terme paraît faible, il est parfois proposé de changer un traitement de première ligne pour un autre traitement de première ligne ayant un autre mode d'action. Un patient non répondeur à un premier traitement peut le devenir pour un autre, sans avoir à utiliser des traitements efficaces, et donc qui induit plus d'effets secondaires.

L'absence d'efficacité d'un traitement n'est pas le seul élément qui va remettre en cause son utilisation. Un changement pourra aussi s'envisager devant un problème de tolérance d'un médicament (effets secondaires généraux ou locaux). Par exemple passer des interférons à la forme orale teriflunomide, qui sont de la même efficacité, mais l'administration est différente.

On sait en effet, qu'un traitement est efficace que s'il est pris régulièrement et qu'il sera pris régulièrement s'il est mieux toléré. (176)

III.2 Escalade et Induction

Plutôt que de monter progressivement dans la gamme d'efficacité des traitements lorsque la maladie n'est pas assez bien contrôlée, il est maintenant envisagé d'utiliser d'emblée les médicaments les plus actifs.

Cette induction thérapeutique serait réalisée sur une période plus ou moins longue afin de mettre la maladie en rémission. Ensuite, la sclérose en plaques serait plus facilement contrôlable par des médicaments plus « classiques » au profil de sécurité plus favorable (médicaments de première intention). Des travaux de recherche dans ce sens sont en cours actuellement (176).

Mais chez la plupart des patients, la stratégie repose sur une escalade : si il y a échec du traitement de 1ère ligne, le patient bénéficie d'un traitement de 2ème ligne ou selon le cas d'un traitement de 3ème ligne. Dans des cas d'exception, des transplantations de moelle osseuse sont réalisées. A chaque étape, une évaluation du rapport bénéfice-risque doit être faite (177)

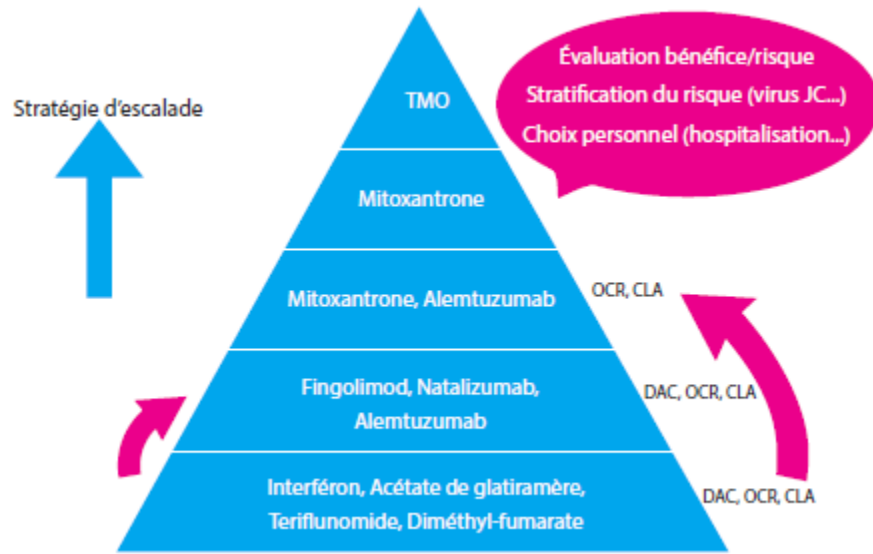


Figure 42 : Algorithmme thérapeutique proposé en cas d'escalade (177)

Légende : DAC : daclizumab, OCR : ocrelizumab, CLA : cladribine TMO : Transplantation de Moelle osseuse.

IV. Traitements symptomatiques

IV.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.

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

Les médicaments communément utilisés pour le traitement de la spasticité sont le baclofène (Lioréal®) analogue structurel de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), et le dantrolène (Dantrium®), myorelaxant. Les anti-épileptiques en agissant sur la composante douloureuse de la spasticité peuvent être utiles. Egalement les benzodiazépines comme le valium peuvent être utilisés hors AMM.

Un médicament a obtenu en 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 (la forme diminue l'effet du cannabis). 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 (178).

À ces traitements généraux, il peut être associé des traitements locaux par injection de toxine botulique. L'administration de baclofène par voie intrathécale au moyen d'une pompe ou des solutions chirurgicales plus radicales (neurotomie, radicotomie. . .) peuvent être aussi proposées à des stades évolués de la maladie.

La prise en charge de la spasticité repose sur les médicaments anti-spastiques mais aussi sur le traitement des épines irritatives comme les infections urinaires, la constipation, les plaies cutanées qui favorisent et entretiennent la spasticité.

L'immersion en eau froide peut aussi soulager les douleurs et les contractures. (106)

IV.2 Traitement de la fatigue

La fatigue est un symptôme fréquent et invalidant dans la SEP. Plus de deux tiers des patients atteints de cette maladie se déclarent fatigués et la majorité d'entre eux considèrent ce symptôme comme un handicap à part entière. Dans près de 20% des cas, elle inaugure et accompagne une poussée. Le traitement de ce symptôme repose sur la prise en charge de toutes ses dimensions (physiques, cognitives, psychosociale).

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).

La fatigue liée aux poussées est le plus souvent efficacement traitée par la méthylprednisolone IV. La fatigue chronique est en revanche plus difficile à traiter. Les médicaments utilisés sont l'amantadine (Mantadix®) (200 mg/j) qui améliorerait la fatigue dans 30 % des cas, la 3-4 diaminopyridine (100 mg/j) actuellement en cours d'évaluation. En cas de somnolence associée le modafinil (Modiodal®) peut être proposé. (106)

IV.3 Traitement de la douleur

Les douleurs paroxystiques (signes de Lhermitte, névralgies faciales) sont le plus souvent soulagées par les antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine, clonazépan). Les paresthésies douloureuses peuvent aussi être améliorées par les antidépresseurs tricycliques ou le clonazépan. Les douleurs articulaires secondaires au déficit moteur répondent le plus souvent aux antalgiques classiques. D'autres symptômes nécessitent une prise en charge multidisciplinaire.

Ainsi la dysarthrie, les troubles cognitifs, la dépression les troubles respiratoires, les troubles visuels, le déficit moteur nécessitent une collaboration étroite entre neurologues, et les autres professionnels de santé nécessaire à la bonne prise en charge du patient (rééducateurs, orthophonistes, ergothérapeutes, kinésithérapeutes, psychologues...). (106)

IV.4 Traitement des troubles urinaires, digestifs et sexuels

Le traitement des troubles urinaires a pour objectif d'assurer la continence et de maintenir une vidange vésicale complète. Un bon contrôle de la fonction vésicale améliore le confort, prévient les infections urinaires à répétition et préserve la fonction vésico-rénale.

Les troubles de la continence sont efficacement améliorés par les traitements anti-cholinergiques (oxybutynine, trospium). En cas d'inefficacité de ces traitements oraux des injections de toxine botulique dans le détrusor (couche de muscle lisse située dans la paroi de la vessie) peuvent être proposées.

Les alpha-bloquants (alfuzosine, tamsulosine) peuvent améliorer les troubles de la vidange vésicale (dysurie et rétention urinaire).

Les troubles de la continence et de la vidange vésicale peuvent coexister chez un même individu justifiant dans ce cas l'association de différentes classes thérapeutiques. Pour adapter au mieux la thérapeutique, l'évaluation urodynamique est recommandée avant l'instauration des traitements et doit être renouvelée régulièrement au cours du suivi.

Le traitement de la constipation repose sur des mesures diététiques et les laxatifs. En cas de dyskésie anale, des suppositoires à dégagement gazeux de type Eductyl® (potassium tartrate acide + bicarbonate de sodium) peuvent être utiles.

Les troubles génitaux sont fréquents au cours de cette affection. Chez la femme le traitement vise à améliorer les douleurs, les troubles de la sensibilité et la lubrification vaginale.

Chez l'homme les troubles de l'érection peuvent être traités par voie orale par le sildéfanil (Viagra®), tadalafil (Cialis®) ou par injection intra-caverneuse de papavérine ou des dispositifs locaux plus spécifiques.

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

V. Prise en charge multidisciplinaire et rôle du pharmacien

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.

Le traitement des symptômes de la maladie repose le plus souvent sur une prise en charge spécifique associant des médicaments et des techniques de rééducation.

L'apparition concomitante, au cours de l'évolution de la maladie de plusieurs symptômes impose une coordination entre les différentes spécialités impliquées dans la prise en charge de ces symptômes.

La SEP est une maladie qui nécessite l'intervention de nombreux professionnels de santé. Des médecins mais aussi des professionnels paramédicaux comme des infirmières spécialement formées, des rééducateurs, des kinésithérapeutes, des psychologues, des orthophonistes et des assistantes sociales. Cette approche multidisciplinaire améliore considérablement la qualité de vie des personnes atteintes.

Nous allons nous focaliser sur le rôle du pharmacien à l'office, qui joue un rôle primordial dans l'accompagnement du patient.

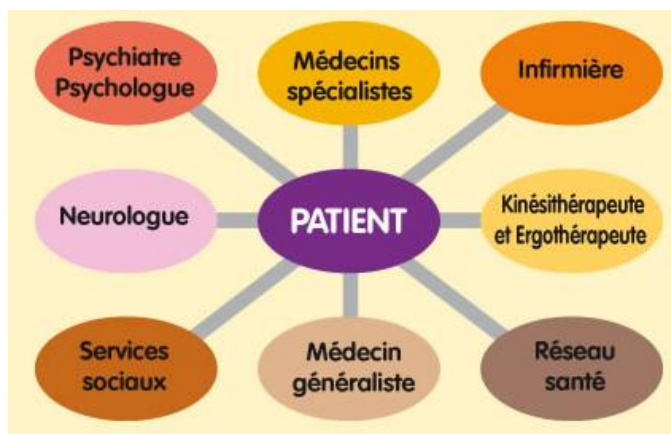


Figure 43 : Prise en Charge Multidisciplinaire du patient (55)

Ces dernières années, la SEP a bénéficié de nombreuses avancées thérapeutiques, notamment de l'arrivée en officine des formes orales dont l'observance doit être optimale en raison de leurs modalités de prise et des effets adverses susceptibles de survenir.

Le pharmacien joue un rôle majeur dans le parcours de soins du patient atteint de SEP, notamment en proposant une dispensation de qualité et un suivi renforcé lors d'un switch entre deux thérapeutiques.

V.1 Première délivrance d'un traitement de fond

La première délivrance d'un traitement de fond de la SEP doit donner lieu à un échange qui permettra au pharmacien d'évaluer si le patient a bien compris le contexte de la prescription. C'est aussi l'occasion d'expliquer simplement le mécanisme d'action des médicaments et l'importance d'une bonne observance.

Le pharmacien doit également informer le patient sur les modalités d'administration, en sachant que certaines structures hospitalières disposant d'infirmières dédiées à des programmes d'éducation du patient, ces explications ont pu déjà lui être données. Il doit également intervenir sur la gestion du traitement, évoquer les principaux effets adverses en fonction du médicament et la conduite à tenir, le cas échéant.

V.1.1 Biothérapies injectables

Lors de la première dispensation, le pharmacien présente au patient le dispositif d'injection, puis indique la posologie à respecter, les différents sites d'administration envisageables et les conditions de conservation (au réfrigérateur, en respectant la chaîne du froid) (résumé dans la figure 44).

Spécialités	Forme (conservation)	Voie d'administration, fréquence Zones d'injection
Avonex®	Solution injectable, seringues préremplies (entre 2 et 8 °C)	Voie intramusculaire (IM), une fois/semaine Cuisse, bras
Avonex Pen® 30 µg	Solution injectable, stylos préremplis (entre 2 et 8 °C)	Voie IM, une fois/semaine Muscle externe du haut de la cuisse
Betaferon® 250 µg	Préparation pour solution injectable, poudre et seringues de solvant (entre 2 et 8 °C/à température ambiante, trois mois maximum)	Voie sous-cutanée (SC), tous les deux jours Abdomen, bras, cuisse, fesse
Extavia® 250 µg	Préparation pour solution injectable, poudre et seringues de solvant (entre 2 et 8 °C)	Voie SC, tous les deux jours Abdomen, bras, cuisse, fesse
Rebif® 22 ou 44 µg (initiation : 8/22 µg)	Solution injectable, seringues, stylos et cartouches préremplis (entre 2 et 8 °C)	Voie SC, trois fois/semaine Abdomen, bras, cuisse, fesse
Copaxone® 20 mg	Solution injectable, seringues préremplies (entre 2 et 8 °C)	Voie SC, tous les jours Abdomen, bras, cuisse, fesse
Plegridy® 125 µg (initiation : 63/94 µg)	Solution injectable, stylos préremplis (entre 2 et 8 °C)	Voie SC, une fois/deux semaines Cuisse, abdomen, bras

Figure 44 : Biothérapies injectables indiquées dans la sclérose en plaques (179)

Il doit aussi lui expliquer les modalités de gestion des déchets médicaux : seringues, aiguilles, auto-injecteurs qu'il utilise dans le cadre de son traitement pour la SEP sont des déchets d'activités de

soins à risques infectieux (Dasri) qui doivent être collectés dans des boîtes jaunes Dasri qui lui seront remises gratuitement à l'officine.

Le pharmacien à cette occasion doit informer le patient des principaux effets aduers susceptibles de survenir, en particulier en début de traitement, tels que le syndrome pseudo-grippal (maux de tête, fièvre, frissons, douleurs...) et les réactions au site d'injection (douleurs, réactions cutanées...).

V.1.2 Formes orales

Le patient doit être informé de leurs modalités d'administration : un comprimé par jour (14 mg) pendant ou en dehors des repas pour le teriflunomide ; deux comprimés par jour au moment des repas pour le DMF Tecfidera® afin de minimiser les effets aduers.

La posologie du DMF sera progressive : une dose biquotidienne à 120 mg pendant une semaine, puis passage à 240 mg en l'absence d'effets secondaires gênants. De possibles bouffés congestives et troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées) peuvent apparaître lors du premier mois de traitement. Un bilan initial de la fonction rénale, hépatique et de la NFS doit être effectué, renouvelé à trois et six mois, puis régulièrement, tous les six à douze mois.

Fingolimod est indiqué en deuxième intention dans les formes actives de la maladie, malgré un traitement de fond bien conduit, mais également dans les formes sévères et d'évolution rapide, à raison d'un comprimé par jour. Le patient peut présenter des troubles cardiovasculaires (bradycardie, allongement de l'intervalle QT...), souvent transitoires, il convient néanmoins de les surveiller, particulièrement le premier jour de la prise qui doit s'effectuer, de ce fait, en milieu hospitalier. Cette surveillance hospitalière devra être répétée en cas d'inobservance ou d'interruption de traitement. Le pharmacien doit donc expliquer au patient l'importance de l'observance et être vigilant lors de chaque renouvellement.

V.2 Renouvellement d'un traitement de fond

Le pharmacien doit consulter l'historique médicamenteux lors du renouvellement d'un traitement de fond de la SEP et relever les points importants : inobservance (en se référant aux dates des renouvellements), intervenants du parcours de soins (neurologue...), traitements des poussées, des symptômes de la maladie (douleurs neuropathiques, troubles vésico-urinaires...), des effets adverses liés au traitement de fond et automédication.

L'interrogatoire du patient ciblera trois thématiques : iatrogénie, observance, gestion et administration du traitement.

Par exemple, en cas de prescription d'une biothérapie injectable, le pharmacien se renseignera sur l'apparition et l'évolution des effets adverses (réactions au site d'injection...), l'observance et les éventuels problèmes rencontrés dans la gestion du traitement et l'administration des injections (rotations, technique).

V.3 Switch thérapeutique

Plusieurs types de switch sont possibles, en fonction de la tolérance, de l'observance et d'un manque d'efficacité.

Le risque de poussées est accru durant la période de switch entre deux formes médicamenteuses.

Le pharmacien doit donc renforcer la surveillance du traitement, notamment s'il détecte une inobservance, préexistante ou nouvelle, l'apparition d'effets adverses ou de nouveaux symptômes. Certains patients peuvent décaler volontairement le passage à un nouveau médicament

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de proximité, intégré dans le parcours de soins du patient atteint de SEP. Une dispensation de qualité lors de l'initiation du traitement, de son renouvellement ou d'un switch contribue à une bonne prise en charge.

La mise en œuvre d'entretiens pharmaceutiques permettrait de réaliser une évaluation plus approfondie des problématiques rencontrées par les patients et, donc, d'améliorer leur suivi.

THÈSE SOUTENUE PAR : Nadime Hoballah

TITRE :

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

CONCLUSION :

La sclérose en plaques est une maladie dégénérative du système nerveux central d'étiologie inconnue. Les lésions dues à la mise en jeu d'une réaction inflammatoire conduisent à la destruction de la cellule myélinisante oligodendrocytaire et de la membrane myélinique.

Le dérèglement immunitaire multifactoriel serait engendré par une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux.

La démyélinisation se traduit par une perturbation de la conduction de l'influx nerveux. Les lésions multiples et disséminées occasionnent des signes cliniques polysymptomatiques en développant graduellement un handicap.

Le diagnostic qui jadis était basé sur la « triade de Charcot » caractérisé par une dysarthrie, un nystagmus et un tremblement intentionnel a évolué grâce notamment à l'usage de nouvelles technologies comme l'imagerie de résonance magnétique.

La prise en charge multidisciplinaire commence avec le neurologue qui, à travers un large arsenal thérapeutique, a le choix de la meilleure séquence de traitement en fonction du profil du patient. La multifocalité des lésions induit une multitude de symptômes différents qui se traduit par une prise en charge allant du psychologue au kinésithérapeute, sans oublier le pharmacien qui a un rôle clef dans l'accompagnement et le suivi du patient.

L'innovation thérapeutique propose des molécules qui sont de plus en plus précises dans le ciblage qui leur permet d'effectuer leur action sur le système immunitaire. Par exemple l'alemtuzumab va cibler la protéine de surface C52 des lymphocytes circulants tandis que le nouvel anticorps monoclonal Ocrelizumab cible la voie des lymphocytes B. Des études sont toujours en cours sur d'autres approches thérapeutiques, comme la remyélinisation via l'induction de sa synthèse ou encore l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Ces traitements permettent de diminuer la fréquence des poussées et de ralentir l'évolution de la maladie. Si la recherche sur la physiopathologie et la synthèse des biotechnologies continue à être aussi fructueuse que ces dernières années, il se pourrait bien que dans un futur proche l'évolution de la SEP puisse être neutralisée.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 16/07/2018

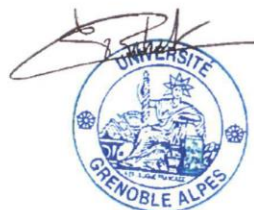
LE DOYEN

Pour la Présidence
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

Pr. Michel SEVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Christophe RIBUOT



Pr. Christophe RIBUOT

Annexes

Annexe 1 : Détail de la cotation des paramètres fonctionnels de l'échelle EDSS

Fonction pyramidale

0. Normale
1. Perturbée sans handicap
2. Handicap minimal
3. Paraparésie ou hémiparésie faible/modérée; monoparésie sévère
4. Paraparésie ou hémiparésie marquée; quadriparésie modérée; ou monoplégie
5. Paraplégie, hémiplégie ou quadriparésie marquée
6. Quadriplégie

Fonction cérébelleuse

0. Normale
1. Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle
2. Nystagmus modéré ou autre handicap modéré
3. Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire handicap modéré d'autres nerfs crâniens
4. Dysarthrie ou autre handicap marqué
5. Dans l'impossibilité d'avaler ou de parler

Fonction sensitive

0. Normale
1. Perception des vibrations ou reconnaissance de figures dessinées sur la peau seulement diminuée
2. Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou diminution modérée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans 3 ou 4 membres

3. Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position, et/ou perte de la perception des vibrations dans 1 ou 2 membres ; ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres
4. Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de la perception proprioceptive, isolées ou associées, dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres
5. Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête
6. Perte de la sensibilité en dessous de la tête

Transit intestinal et fonction urinaire

0. Normal
1. Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses
2. Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare ; constipation ou épisodes diarrhéiques
3. Incontinence urinaire fréquente
4. Nécessité d'une cathérisation pratiquement constante
5. Incontinence urinaire
6. Incontinence urinaire et fécale

Fonction visuelle

0. Normale
1. Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0.7
2. Œil atteint avec scotome ; acuité visuelle comprise entre 0.4 et 0.7
3. Œil atteint avec large scotome, ou diminution modérée du champ visuel mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0.2 ou 0.3
4. Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 0.1 à 0.2 ; ou niveau 3 et acuité maximale de

l'autre œil de 0.3 ou moins

5. Œil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (correction) inférieure à 0.1 ; ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre œil de 0.3 ou moins
6. Niveau 5 plus acuité visuelle maximale du meilleur œil de 0.3 ou moins

Fonction cérébrale (ou mentale)

0. Normale
1. Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score DSS)
2. Diminution légère de l'idéation
3. Diminution modérée de l'idéation
4. Diminution marquée de l'idéation ("chronic brain syndrome" modéré)
5. Démence ou "chronic brain syndrome" sévère

Autres fonctions

0. Pas d'altération
1. Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier)

Annexe 2 : définition du score EDSS

0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minimal d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minimal dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minimale de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulant.
3.5	Totalement ambulant, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. 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 minimale, handicap relativement sévère : un SF 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.
5.0	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 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).
6.0	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 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+).
7.0	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+).
8.0	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).
9.0	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.

Annexe 3 : Critères diagnostic de Mc Donald 2010

Présentation clinique	Données supplémentaires requises pour le diagnostic de SEP
<p>≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions ou signe clinique d'une lésion avec un antécédent caractéristique de SEP (sémiologie, évolution)</p>	<p>Aucune</p>
<p>≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion</p>	<p>la dissémination dans l'espace pourra être retenue si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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
<p>1 poussée avec des signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions</p>	<p>La dissémination dans le temps pourra être retenue si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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
<p>1 poussée avec des signes cliniques objectifs d'une lésion (SCI)</p>	<p>La dissémination dans l'espace pourra être retenue si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 <p>La dissémination dans le temps pourra être retenue si :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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
<p>Aggravation progressive de symptômes neurologiques évocateurs de SEP (primaire progressive)</p>	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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)

Annexe 4 : 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>

Annexe 5 : Historique de la maladie, les dates clés (5)

Dates clés	Evènements
14ème siècle	1ère description d'une SEP probable chez une femme du peuple Viking
1824	Les nerfs sont décrits pour la 1ère fois.
1837	Robert Remak décrit la gaine de myéline
1838	1ères représentations des lésions anatomiques de la moelle, dans la « sclérose en taches " ou en " îles "
1846	1ère observation au microscope des lésions par Carl Rokitansky.
1863	Eduard Rindfleisch, met en évidence une inflammation de la substance blanche. Il évoque la possibilité que cette inflammation soit responsable de la démyélinisation.
1866	Le terme "Sclérose en Plaques " est utilisé pour la 1ère fois par Alfred Vulpian
1868	Jean-Martin Charcot définit la Sclérose en Plaques.
1871	Louis-Antoine Ranvier identifie les interruptions dans la gaine de myéline : Noeuds de Ranvier
1884	Pierre Marie, neurologue français, propose une origine infectieuse de la maladie.
1885	Joseph Babinski consacre un traité à la maladie : « Étude anatomique et clinique sur la sclérose en plaques ».
1913	Mise en évidence dans le liquide céphalo-rachidien d'anticorps caractéristiques de la maladie.
1921	Première description des oligodendrocytes par Rio Hortega.
1930	1ères études épidémiologiques sur la SEP établies par Russel Brain.
1933	1er modèle animal de la maladie : l'Encéphalite Allergique Expérimentale, EAE.
1942	Elvin A Kabat confirme la composante immunologique de la maladie.
1944	Dereck Denny-Brown démontre que la démyélinisation est responsable des troubles de la conduction et donc des signes cliniques observés.
1957	Découverte des interférons. Conception d'une origine infectieuse et allergique.
1962	Richard et Mary Bunge établissent qu'il existe une continuité entre les oligodendrocytes et la gaine de myéline.
1965	1ère mise en évidence d'une remyélinisation dans les lésions SEP par Pèrier et Grégoire.
1969	1er essai clinique dans le traitement des poussées : utilisation de l'acétylcholine (ACTH) pour stimuler la production de cortisone.
1972	Ian McDonald et Martin Halliday établissent le 1er test clinique non invasif : utilisation des potentiels visuels évoqués (réduction de la vitesse de conduction dans le nerf optique des patients). Mise en évidence du rôle joué par du système HLA dans la SEP
1978	Apparition de la tomographie assistée par ordinateur (rayon – X). Elle permet de visualiser les 1ères lésions cérébrales.
1980	Le traitement par cortisone à haute dose en intraveineuse montre une réduction de l'inflammation. Il sera utilisé pour le traitement des poussées.
1981	Ian R Young et Graeme M Bydder révolutionnent le diagnostic de la SEP en utilisant la tomographie par résonance magnétique (MRT).
1990	Début de développement des stratégies de réparation myélinique : transplantation de cellules et identification puis manipulation de facteurs qui favorisent ou inhibent le processus de remyélinisation.
1993	1ère prescription d'interférons dans le traitement de la forme rémittente de la maladie. Ils réduisent la fréquence des poussées et la progression du handicap.
1996	L'acétate de glatiramère est accepté comme traitement immunomodulateur dans la SEP.
2001	Révision des critères de Mc Donald pour un diagnostic plus rapide et plus efficace.
2006	Identification des cellules responsables de l'inflammation du SNC par activation des lymphocytes T entraînant le dérèglement de la réponse immunitaire : les cellules dendritiques. Mise en évidence du rôle des lymphocytes T régulateurs.
2007	Apparition du 1er anticorps monoclonal dans le traitement de la SEP rémittente Identification de 2 gènes, IL2 et IL7, impliqués dans la susceptibilité génétique à la maladie.
2008	Début de la phase III des essais cliniques du 1er traitement par voie orale. Mise en évidence du rôle des lymphocytes B dans la SEP. Identification du gène Vav1 qui joue un rôle majeur dans le développement et l'activation des lymphocytes T, comme gène de prédisposition.
2009	Mise en place d'un consortium international pour la thérapie par cellules souches

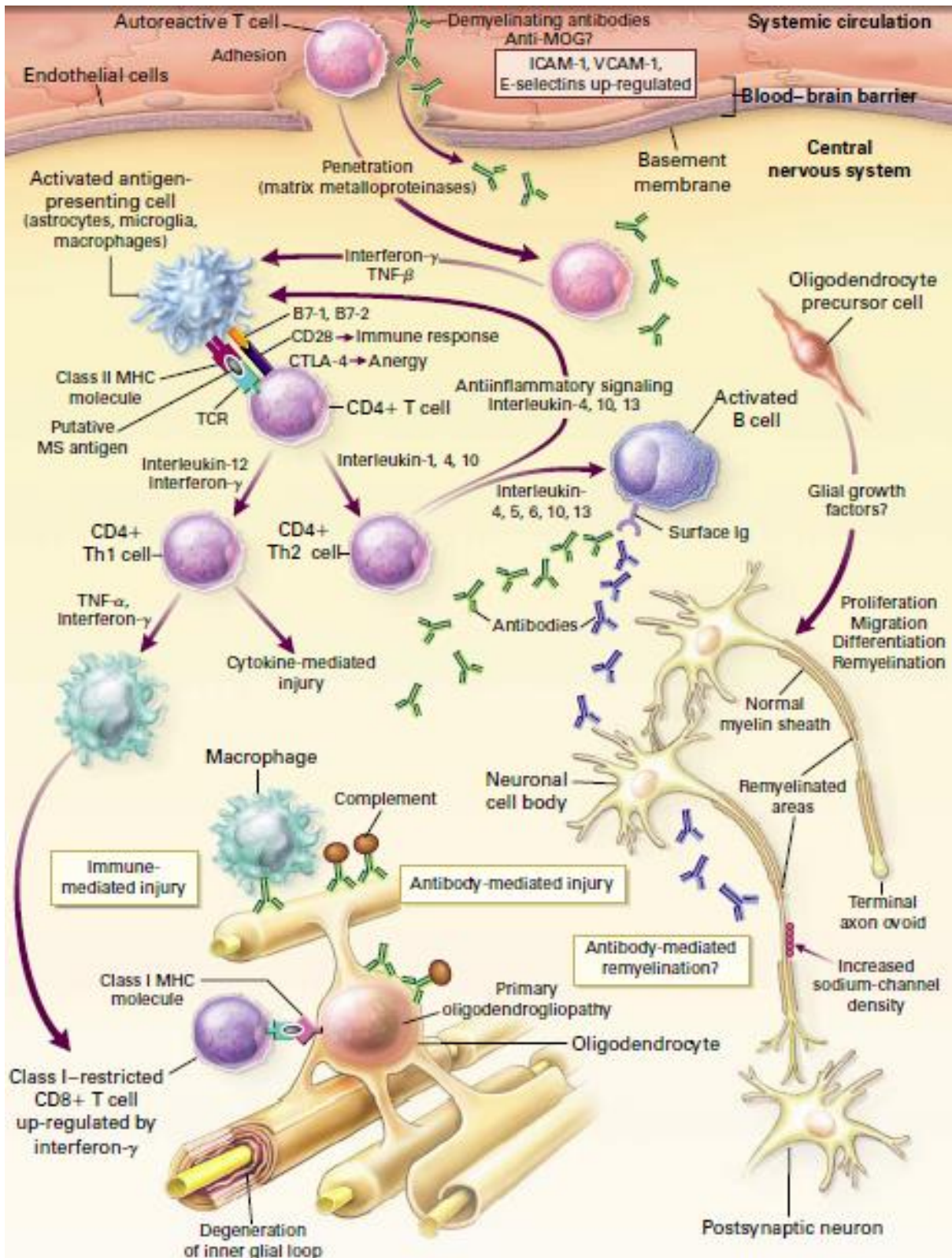
Annexe 6 : Tableau Récapitulatif des traitements actuels

Traitement	Mode d'action	Posologie et VA	Effets adverses	Surveillance
IFN β -1a (Avonex®)	IMD	30 μ g IM 1 fois/semaine	Réactions au site d'injection, syndrome pseudogrippal, dépression, neutropénie, thrombopénies, HTA, troubles hépatique et thyroïdiens (microangiopathie thrombotique et syndrome néphrotique)	Prise de sang régulière avec numération de la formule sanguine et dosage des transaminases.
IFN β -1a (Rebif®)	IMD	22-44 μ g SC 3 fois/semaine	Idem que Avonex®	Idem que Avonex®
IFN β -1b (Betaferon®, Extavia®)	IMD	250 μ g SC tous les 2 jours	Idem que Avonex®	Avant le traitement : numération-formule sanguine (NFS) et numération plaquettaire ; transaminases (ALAT, ASAT) ; ECG. Pendant le traitement : Une NFS, une numération plaquettaire et un dosage des enzymes hépatiques (ALAT-ASAT) tous les mois les 3 premiers mois puis tous les 3 mois.
Acétate de glatiramère (Copaxone®)	IMD	20mg SC 1 fois/jour	Réactions au site d'injection, dyspnée, sensation de constriction thoracique.	Pendant le traitement : Une NFS et contrôle des transaminases.
Fingolimod (Gilenya®)	IMS	1 cp de 0.5mg/jour	Infections des voies aériennes, céphalées, bradycardies, oedèmes maculaires, infections opportunistes, cancers cutanés, un cas de LEMP récemment décrit	Pendant le traitement : Surveillance régulière de la tension artérielle (à chaque visite chez le médecin) Dosage régulier des globules blancs : signaler toute infection et arrêt du traitement si les lymphocytes < 200/mm ³ Bilan hépatique à 1 mois puis tous les 3 mois pendant 1 an : signaler si vomissement, nausées, urine foncée ou yeux jaunes. Bilan ophtalmologique à 3-4 mois : signaler tout changement de la vision, Surveillance dermatologique
Teriflunomide (Aubagio®)	IMD	1 cp de 14mg/jour	Rhinopharyngites, céphalées, diarrhées, troubles hépatiques, alopecie légère	Avant le traitement : pression artérielle, bilan hépatique, NFS (numération formule sanguine) et plaquettes. Pendant le traitement : pression artérielle, bilan hépatique tous les 15 jours pendant 6 mois puis tous les 2 mois, NFS (numération formule sanguine) et plaquettes en fonction des signes et symptômes cliniques.
Diméthylfumarate (Tecfidera®)	IMD	1 cp de 120mg 2 fois/jour pendant 7 jours puis 1 cp de 240mg 2 fois/j	Bouffées congestives, troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, douleurs abdominales)	LEMP : surveillance clinique continue - Anticorps anti-JCV (tous les 6 mois) – IRM NFS incluant numération des lymphocytes (3 mois) Fonction rénale (créatinine, urée et analyse d'urines) (3 mois puis tous les 6 mois) Bilan hépatique (Transaminases)
Natalizumab (Tysabri®)	Ac monoclonal anti-VLA-4	Perfusion de 300mg IV toutes les 4 semaines	Réactions d'hypersensibilité avec Ac anti-natalizumab, infections opportunistes (herpétiques), troubles hépatiques, cancer, LEMP.	LEMP : surveillance clinique continue - Anticorps anti-JCV (tous les 6 mois) – IRM Immunodépression : NFS, numération des lymphocytes B, CD4 et CD8, dosage pondéral des classes d'immunoglobulines, sérologie VIH. Bilan hépatique (Transaminases) IRM annuelle Mise en garde après arrêt du traitement : Risque d'effet rebond avec reprise d'une activité de la maladie dans les mois qui suivent l'arrêt (relais précoce par un autre traitement et surveillance IRM et clinique à 3 et 6 mois après la dernière perfusion).
Alemtuzumab (Lemtrada®)	Ac monoclonal anti-CD52	1er cycle : perf IV de 12mg/jour pendant 5 jours 2ème cycle 1 an plus tard : perf IV 12mg/jour pendant 3 jours	Infections voies respiratoires et urinaires, lymphopénie, leucopénie, affections autoimmunes (thyroïdites, thrombopénies)	PTI : Numération formule sanguine et plaquettaire Néphropathies : Créatinine sérique/Analyse d'urine avec microscopie Troubles thyroïdiens : Test fonctions thyroïdienne
Ocrelizumab (Ocrevus®)	Ac monoclonal anti-CD20	Tous les 6 mois en 2 doses différentes : 1 ^{ère} dose : perf IV de 300 mg à 2	Réactions à la perfusion qui peuvent être graves et les infections des voies respiratoires et infections cutanée.	RAP peuvent survenir 24 heures suivant la perfusion LEMP : surveillance clinique continue - Anticorps anti-JCV (tous les 6 mois) – IRM Dépistage infections des Voies aériennes

		semaines d'intervalle Doses suivantes : 600 mg		supérieures
Cladribine (Mavenclad®)	IMS	1ere année – 1 ^{er} mois et 2eme mois cp de 10 mg et 20 mg 1 fois/jour pendant 4 ou 5 jours Répétition du procédé à la 2eme année. Dose dépend du poids.	Infections sévères, affections malignes	Surveillance Hématologique, dépistage des infections et cancers.

VA : Voie d'administration IMD : immunomodulateur, IMS : immunosuppresseur

Annexe 7 : Schema global des acteurs de la reponse immunitaire. (180)



Bibliographie

1. Kerschen P. La sclérose en plaques : aperçu historique. 2010, La Lettre du Neurologue, Vol XIV n°2.
Lien URL: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/16042.pdf>
2. Landtblom AM, Fazio P, Fredrikson S, Granieri E. The first case history of multiple sclerosis: Augustus d'Esté (1794-1848). 2010 Feb; 31(1):29-33.
3. Gonsette R, "La Sclérose en plaques : Maladie, espoirs et réalité." Fondation Charcot.
Lien URL: <http://www.fondation-charcot.org/sites/default/files/books/frch1.pdf>
4. Alfons Schelling F. Carswell's classical 1838 Illustration of a peculiar diseased state of the spinal cord and pons. Lien URL: <http://www.ms-info.net/evo/msmanu/1022.htm>
5. Fondation Arsep. Historique de la maladie.
Lien URL: https://www.arsep.org/library/media/other/historique_de_la_sep.pdf
6. Hauteceur P. L'histoire de la sclérose en plaques. 2012.
Lien URL: https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Histoire-de-la-sep-2012.pdf
7. Multiple Sclerosis International Federation. ATLAS OF MS, 2013 .
Lien URL: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>
8. Collège des enseignants en neurologie. Item 125 – Sclérose en plaques. Abrégés connaissances et pratique. Elsevier Masson, 2010-2011, P 349-357.
Lien URL: http://campus.cerimes.fr/immunologie/enseignement/immuno_125/site/html/cours.pdf
9. S Vukusic. C Confavreux. Histoire naturelle de la sclérose en plaques. 2010, Presse Med. 39: 359–362.
10. Whitacre C et al. A Gender Gap in Autoimmunity, Sex differences in autoimmune diseases: focus on multiple sclerosis. Science AAAS, American Association for the Advancement of Science. Vol. 283, Issue 5406, pp. 1277-1278.
11. Hanne F, Harbo, Gold R, Tintoré M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. The Adv Neurol Disord, 2013 Jul; 6(4): 237–248.
12. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G – Epidemiology of multiple sclerosis. Rev Neurol, 2016;172(1):3-13
13. Fromont A, Moreau T. Epidémiologie de la sclérose en plaques en France, Fondation ARSEP, fondation d'aide à la recherche sur la sclérose en plaques, Numéro 72, Février 2011. Lien URL : https://www.arsep.org/library/media/other/la_lettre_trimestrielle/lettre_arsep_72.pdf
14. HAS ALD, Guide ALD, Sclérose en plaques. Septembre 2006, Haute autorité de santé. Lien URL: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-024_sclerose-guide_sans_lap.pdf

15. Zalc B. Sclérose en plaques (SEP). Octobre 2014, INSERM. Consulté en janvier 2018. Lien URL : <https://www.inserm.fr/infrmaton-en-sante/dossiers-information/sclerose-en-plaques-sep>
16. Compston A, Coles A. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet*, 2008, 25:1502-1517.
17. Dymont DA, Ebers GC, Sadovnick AD. Genetics of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2004, 3:104-110
18. Brassat D. Physiopathologie de la sclérose en plaques. *Presse Med*, 2010, 39:341–348
19. Capron B. SEP, la sclérose en plaques : une affection dysimmunitaire. CHU de Charleroi RMC-2012.
Lien URL : <http://www.chu-charleroi.be/RMC/Render.aspx?doc=fSeERrCAuZ9Bvlh7ukB97w==&crc=4hVkv5P7ZA4ZcEYqvhoAUQ2>
20. Labalette M, Bahram S, Béné MC. Le complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA). Polymorphisme et présentation des antigènes aux lymphocytes T. ASSIM. Lien URL : http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-4.-complexe-majeur-d0027histocompatibilite.pdf
21. Patsopoulos NA et al. Understanding MS genetics. *PLoS Genet* 2013.
22. Lyons DA, Naylor SG, Scholze A, Talbot WS. Kif1b is essential for mRNA localization in oligodendrocytes and development of myelinated axons. *Nat Genet*, 2009, 41:854-8.
23. Tao C et al. Association between human herpesvirus & human endogenous retrovirus and MS onset & progression. *J Neurol Sci*, 2017, 372:239–249.
24. Ascherio A. Epstein-Barr virus in the development of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2008, 8:331-333. Lien URL : <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1586/14737175.8.3.331>
25. Du Pasquier R. Sclérose en plaques et virus: quelles hypothèses retenir à l'heure actuelle? *La Lettre du Neurologue*, 2009, Vol XIII, n°10.
26. Virtanen O and Jacobson S. Virus and Multiple Sclerosis. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012, 11(5): 528–544.
27. Salou M et al. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *Rev med interne*, 2013, 34:479-486.
28. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*, 2002, 347:911-20.
29. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007, 66:1137–42.
30. Correale J, Farez M, Razzitte G. Helminth infections associated with multiple sclerosis induce regulatory B cells. *Ann Neurol* 2008, 64:187-99.

31. Glenn JD and Mowry EM. Emerging Concepts on the Gut Microbiome and Multiple Sclerosis. *J Interferon Cytokine Res*, 2016, 36(6):347-57.
32. A Fromont. Tabac et Sclérose En Plaques. *Le courrier de la SEP*, N°129, 2011. Lien URL: http://www.ligue-sclerose.fr/content/download/1508/6291/file/Courrier_129_%20Tabac%20et%20SEP.pdf
33. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology*, 2007, 13:610-615.
34. Hedstrom AK, Baarnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2009, 73(9):696-701.
35. Hernan M, Jick S, Logroscino G, Olek M, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:1461-1465.
36. Schoindre Y et al. Vitamine D et auto-immunité. *Presse Med*, 2013, 42: 1358–1363.
37. Schoindre Y et al. Vitamine D et auto-immunité. Première partie : aspects fondamentaux. *Rev med interne* 2012;33:80–86.
38. Adorini L and Penna G. Induction of tolerogenic dendritic cells by vitamin D receptor agonists. *Handb Exp Pharmacol*, 2009, 188:251-73.
39. Swank R and Goodwin J. Review of MS Patient Survival on a Swank Low Saturated Fat Diet. *Nutrition*, 2003, 19:161–162.
40. Butcher J. The distribution of multiple sclerosis in relation to the dairy industry and milk consumption. *N Z Med J*, 1976, 83(566):427–430.
41. Malosse D, Perron H, Sasco A, Seigneurin JM. Correlation between milk and dairy product consumption and multiple sclerosis prevalence: a worldwide study. *Neuroepidemiology*. 1992, 11(4-6):304–312.
42. Kleinewietfeld M et al. Sodium Chloride Drives Autoimmune Disease by the Induction of Pathogenic Th17 Cells. *Nature*, 2013, 496(7446): 518–522.
43. Versini M et al. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmunity Reviews*, 2014, 13(9):981-1000.
44. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology*, 2009, 73(19):1543–50.
45. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis men and women. *Mult Scler J*, 2012, 18(9):1334–6.
46. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-henriksen N, Sørensen TIA. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler J*, 2013, 19(10):1323–1329.

47. Langer-gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*, 2013, 80(6):548–52.
48. Hedström AK et al. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology*, 2014, 82(10):865–72.
49. Piccio L et al. Lack of adiponectin leads to increased lymphocyte activation and increased disease severity in a mouse model of multiple sclerosis. *Eur J Immunol*, 2013, 43(8): 2089–100.
50. Yadaz V et al. Low-fat, plant-based diet in multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*, 2016, 9:80-90.
51. Confavreux C. Vaccinations et sclérose en plaques. Brochure destinée au patient atteint de sclérose en plaques ou à son entourage, ARSEP, 2010. Lien URL: https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/vaccination_nov2010.pdf
52. Camdessanche JP. La Sclérose en plaques en 2004. Lien URL: <http://slideplayer.fr/slide/1297489/>
53. Lucchinetti C et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*, 2000, 47:707-17.
54. Lucchini C et al. Pathology of Multiple Sclerosis: Where Do We Stand? *Continuum (Minneapolis)*, 2013, 19(4):901–921.
55. MIPSEP, Les symptômes et formes évolutives. L'imagerie par résonance magnétique, Echelle EDSS. Midi Pyrénées Sclérose En Plaques (Consulté en janvier 2018). Lien URL : www.mipsep.org
56. Société canadienne de la Sclérose en plaques. À propos du syndrome clinique isolé (SCI). 2009. Lien URL : <https://mssociety.ca/library/document/cQWMKqwTbJ1pN6DuZP9nV0HzatFm8AiS/original.pdf>
57. Lebrun C. Les syndromes radiologiquement isolés. *La Lettre du Neurologue*, Vol. XIX, n°3 2015. Lien URL: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/22588.pdf>
58. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(9):545-58.
59. Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983, 33:1444-1452.
60. Babbe H et al. Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J Exp Med*, 2000, 192:393–404.
61. Montes M et al. Oligoclonal myelin-reactive T-cell infiltrates derived from multiple sclerosis lesions are enriched in Th17 cells. *Clin Immunol*, 2009, 130:133–44.

62. Sospedra M and Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23:683–747.
63. Petermann F and Korn T. Cytokines and effector T cell subsets causing autoimmune CNS disease. *FEBS Letters*, 2011, 585:3747–57.
64. Lovett-Racke AE, Yang Y, Racke MK. Th1 versus Th17: are T cell cytokines relevant in multiple sclerosis? *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812:246–51.
65. Vermesch P. Immunologie de la sclérose en plaques: évolution des concepts. *Rev neurol*, 2008, 164:138-146.
66. Tzartos JS 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, 172:146–55.
67. Kasper LH and Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: the healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology*, 2010, 74 Suppl 1:S2–8.
68. Friese MA and Fugger L. Pathogenic CD8(+) T cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2009, 66:132–41.
69. Fletcher JM, Lalor SJ, Sweeney CM, Tubridy N, Mills KHG. T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clin Exp Immunol*, 2010, 162(1):1–11.
70. Von Büdingen HC, Bar-Or A, Zamvil SS. B cells in multiple sclerosis: connecting the dots. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23:713–20.
71. Disanto G et al. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology*, 2012, 78(11):823–32.
72. Louveau A, Harris TH, Kipnis J. Revisiting the concept of CNS immune privilege. *Trends Immunol*, 2015, 36(10): 569–577.
73. Greene C and Campbell M. Tight junction modulation of the blood brain barrier: CNS delivery of small molecules. 2016, 4(1):e1138017.
74. Yednock TA et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature*, 1992, 356:63-6.
75. Miller DH et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2003, 348:15-23.
76. Gijbels K et al. Gelatinase in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis and other inflammatory neurological disorders. *J Neuroimmunol*, 1992, 41:29-34.
80. Berthelot L, Laplaud DA. Organisation de la réponse immunitaire dans le système nerveux central. *La Lettre du Neurologue*, 2008, n° 8, Vol. XII.
Lien URL: <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/14654.pdf>

81. Merrill JE et al. Microglial cell cytotoxicity of oligodendrocytes is mediated through nitric oxide. *J Immunol*, 1993, 151(4):2132-41.
82. Simpson J et al. Expression of the beta-chemokine receptors CCR2, CCR3 and CCR5 in multiple sclerosis central nervous system tissue. *J Neuroimmunol*, 2000, 108(1-2):192-200.
83. Lubetzki C and Stankoff B. Demyelination in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*, 2014, 122:89-99.
84. Audoin B and Casez O. Critères diagnostiques de la sclérose en plaques L'IRM et la clinique. *Neurologies*, 2012, vol. 15, numéro 144.
Lien URL: https://neurologies.fr/files/2012/04/NE144_P18A26.pdf
85. Audoin B. Utilisation de l'IRM pour le diagnostic, la prise en charge et le suivi de la sclérose en plaques. *Le Courrier de la SEP*, 2015, N°144. Lien URL: http://www.ligue-sclerose.fr/content/download/4369/18495/file/COURRIER_SEP_144%20utilisation%20de%20l'IRM%20dans%20la%20SEP.pdf
86. Collège des enseignants de Neurologie. <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/sclerose-plaques>, consulté le 03/2018.
87. Delaroche O et al. Étude biochimique du liquide céphalorachidien dans le cadre de la sclérose en plaques. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, 2003, 18:86–91.
88. <http://entretiens-garches.webconf.tv/conf/diagnostic-de-la-sep.html>, visité le 01/2018.
89. <http://sepconnection.be/qu-est-ce-que-la-sclerose-en-plaques-sep/quels-types-dexamens-pour-detecter-la-sclerose-en-plaques-sep/>. Consulté le 01/2018.
90. DeMorand. Le patient atteint de sclérose en plaques. Elsevier Masson, 2014, 978-2-294-74402-0. Lien URL : http://secure-ecsd.elsevier.com/fr/Ban_Produits/Morand/Morand.pdf
91. Balcer LJ. Clinical practice. Optic Neuritis. *N Engl J Med*, 2006, 354 (12):1273-80.
92. Optic Neuritis Study Group. The Clinical Profile of Optic Neuritis, Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol*, 1991, 109(12):1673-8.
93. De Seze J. Névrites optiques et sclérose en plaques : diagnostic et suivi. *Images en Ophtalmologie*, 2014, Vol. VIII , n1 .
Lien URL : <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/20700.pdf>
94. Kwiatkowski A. Fatigue et sclérose en plaques. Fondation ARSEP, 2017. Lien URL : https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Fatigue-et-SEP-web-oct-2017.pdf
95. Zorzon M et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: A case-control study I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler*, 1999, 5:418-27.
96. Vukusic S et al. For the pregnancy in multiple sclerosis group pregnancy and multiple sclerosis (the Prims study): Clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*, 2004, 127:1353-60.

97. Van Walderveen MAA et al. Magnetic resonance evaluation of disease activity during pregnancy in multiple sclerosis. *Neurology*, 1994, 44:327-9.
98. Moreau T et al. Grossesse et sclérose en plaques. *Presse Med*, 2010, 39:389-394.
99. Whitacre C et al. A Gender Gap in Autoimmunity, Sex differences in autoimmune diseases: focus on multiple sclerosis. *AAAS Science*, 1999. (Consulté le 03/2018) Lien URL : <http://www.sciencemag.org/site/feature/data/983519.xhtml#ref57>
100. Somerset DA 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.
101. Lee M, O'Brien P. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(12):1308-11.
102. Vukusic S et al. For the pregnancy in multiple sclerosis group pregnancy and multiple sclerosis (the Prims study): Clinical predictors of post-partum relapse. *Brain* 2004;127:1353-60.
103. Lee M, O'Brien P. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79:1308-11.
104. Vidal
Lien URL : [https://www.vidal.fr/recommandations/2712/sclerose en plaques/prise en charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/2712/sclerose%20en%20plaques/prise%20en%20charge/)
consulté le 02/2018.
105. Brochet B. Le traitement des poussées sévères par échange plasmatique. *Le Courrier de la SEP*, 2014, n°141. Lien URL : <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>
106. Papeix C, Lubetzki C, Lyon-Caen O. Traitements actuels de la sclérose en plaques. *Presse Med*, 2010, 39:381-388.
107. Paolicelli D, Drenzo V, Trojano M. Review of interferon beta-1b in the treatment of early and relapsing multiple sclerosis; *Biologics: Targets & Therapy*, 2009, 3:369-376.
108. Vermersch P et al. Interférons et maladies neurologiques. *Rev Med Interne*, 2002, 23:475s-480s.
109. C Bensa, O Gout, Assouad R. Actualités thérapeutiques de la sclérose en plaques. *La revue de la médecine interne*. 2010 ; 575-580.
Lien URL : <http://www.em-premium.com/showarticlefile/261426/main.pdf>
110. HAS Avonex, Commission de la transparence, AVONEX 30 µg/0,5 ml solution injectable. 2 juin 2010. Lien URL : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/avonex - ct-1863.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/avonex_-_ct-1863.pdf)
111. HAS Rebif, Commission de la transparence, REBIF 22 µg/0,5 ml solution injectable ; REBIF 44 µg/0,5 ml solution injectable. 20 juin 2012.

Lien URL : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/rebif_20062012_avis_ct12060.pdf

112. HAS Betaferon, Commission de la transparence, BETAFERON 250 microgrammes/ml solution injectable, 7 mai 2014. Lien URL : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13354_BETAFERON_PIS_RI_Avis2_CT13354.pdf

113. HAS Extavia, Commission de la transparence, EXTAVIA 250 microgrammes/ml solution injectable. Lien URL : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-08/extavia_-_ct-8731.pdf

114. RCP Betaferon , Résumé des caractéristiques du produit BETAFERON 250 microgrammes/mL, poudre et solvant pour solution injectable. Lien URL : http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2014/20140826129515/anx_129515_fr.pdf

115. Fromont A and Thibault Moreau T. Sclérose en plaques : traitements d'aujourd'hui et de demain Thérapeutique, 2007.

Lien URL : <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/20698.pdf>

116. HAS Copaxone, Commission de la transparence, COPAXONE 20 mg/ml solution injectable. 6 avril 2011. Lien URL : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13722_COPAXONE_PIS_RI_Avis2_CT13722.pdf

117. RCP Copaxone, Résumé des caractéristiques du produit COPAXONE 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie. Lien URL : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222708.htm>

118. Comi G et al. Treatment with glatiramer acetate delays conversion to clinical definite multiple sclerosis in patients with CIS: subgroup analyses. *Mult Scler*, 2008, 14:S38.

119. O'Connor P et al. 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study *Lancet Neurol*, 2009, 8:889–97.

120. Mikol DD et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*, 2008, 7(10):903-14.

121. Fox J. Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology*, 2004, 63 (12 suppl 6)

122. HAS Elsep ELSEP 2mg/ml solution à diluer pour perfusion Flacon de 5ml, 10ml et 12,5ml. Lien URL : <http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031530.pdf>.

123. ANSM mitoxantrone, Utilisation et sécurité d'emploi de la mitoxantrone dans la sclérose en plaques, 28 juillet 2003.

124. Awad A and Stuve O. Cyclophosphamide in multiple sclerosis: scientific rationale, history and novel treatment paradigms. *Ther Adv Neurol Disord*, 2009, 2(6):50-61.
125. Pittion-Vouyovitch S. Le traitement des formes progressives : Les molécules évaluées dans les formes primaires progressives et secondairement progressives. *Neurologies*, 2012, 15:206-212.
126. Portaccio E et al. Safety and tolerability of cyclophosphamide ‘pulses’ in multiple sclerosis: a prospective study in a clinical cohort. *Mult Scler*, 2003, 9:446-50.
127. Papeix C and Stankoff B. Les traitements de fond de la sclérose en plaques. Association amicale des anciens internes de médecine des hôpitaux de Paris (AAIHP).
128. Sadiq SA, Simon EV, Puccio LM. Intrathecal methotrexate treatment in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2010, 257:1806-11.
129. HAS Cellcept, Commission de la transparence. Cellcept mycophénolate mofétil. Lien URL : http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-08/cellcept_srh.pdf
130. Lévy-Chavagnat D. Traitement de fond de la SEP, des acquis solides. *Actualités pharmaceutiques* 2011 ; 50 (510):17-20.
131. HAS Tysabri. TYSABRI 300 mg, solution à diluer pour perfusion Flacon de 15 ml (20 mg/ml) Lien URL : http://www.biogenfrance.fr/Admin/Public/Download.aspx?file=Files%2FFiler%2FFrance%2FProduits%2FTYSABRI%2FTYSABRI_ACT_17-Jan-2007.pdf
132. Vermersch P and Zéphir H. Immunosuppression par anticorps monoclonaux dans la sclérose en plaques. *Rev Neurol*, 2007, 163:682-687.
133. Selewski DT et al. Natalizumab (Tysabri). *AJNR Am J Neuroradio*, 2010, 31(9):1588-1590.
134. AFSSAPS. Mise au point sur l’utilisation de la spécialité Tysabri® 300 mg (natalizumab) dans le traitement de la sclérose en plaques. 2011. Lien URL : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8f7ba0d8780e4105f96bd1a258de07d7.pdf
135. Biogen. Informations sécurité patient Natalizumab (Tysabri®) : mise à jour des mesures de réduction du risque de LEMP à l’attention des neurologues, radiologues et infirmières et infirmiers spécialisés dans la prise en charge de la SEP. Mars 2016.
136. ANSM. Genzyme. Protocole d’utilisation thérapeutique et de recueil d’informations Campath (alemtuzumab) 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. Septembre 2012, Version 2. Lien URL : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ecc9e2fcc0920b0a57242d7822f9e9eb.pdf
137. RCP Lemtrada, Résumé des caractéristiques du produit LEMTRADA 12 mg , solution à diluer pour perfusion. Lien URL : <http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/>

[2014/20141215130524/anx_130524_fr.pdf](#)

138. Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. *Ther Adv Neurol Disord*, 2015, 8(1):31–45.

139. Cohen J et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial (CARE-MS I). *The Lancet*, 2012, 380:1819-26.

140. Coles A et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial (CARE-MS II). *The Lancet*, 2012, 380:1829-1839.

141. Communiqué de presse SANOFI - Maintien des effets thérapeutiques de Lemtrada® (alemtuzumab) de Genzyme pendant six ans pour la majorité des patients atteints de formes rémittentes de sclérose en plaques traités au cours d'essais cliniques. 2015

Lien URL : <http://mediaroom.sanofi.com/maintien-des-effets-therapeutiques-de-lemtrada-alemtuzumab-de-genzyme-pendant-six-ans-pour-la-majorite-des-patients-atteints-de-formes-remittentes-de-sclerose-en-plaques-traites-au-cours-d/>

142. Sanofi Genzyme. Lemtrada®, Alemtuzumab 12 mg IV. Guide des Professionnels 2012.

Lien URL : https://www.fagg.be/sites/default/files/content/RMA/L/Lemtrada/lemtrada_hcp_fr_guide.pdf

143. Roche Ocrelizumab 300 mg, solution à diluer pour perfusion. Autorisation temporaire d'utilisation dite de cohorte – Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. 2017.

144. OCREVUS (ocrelizumab), médicament de Roche, homologué dans l'Union européenne pour la sclérose en plaques récurrente et primaire progressive Communiqué de presse. 2018.

Lien URL : https://www.roche.com/dam/jcr:4900f2d1-d864-49e4-b869-25055fa57a10/en/180112_MR_OCREVUS_EU_approval_fr.pdf

145. RCP Ocrevus Résumé des caractéristiques du produit. Ocrevus 300 mg, solution à diluer pour perfusion.

Lien URL: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004043/WC500241124.pdf

146. Giovannoni G. Overview on the Current Antibody Treatments for Multiple Sclerosis. *Barts MS*, 2017.

147. HAS Zinbryta. Commission de la transparence ZINBRYTA 150 mg, solution injectable en seringue préremplie - ZINBRYTA 150 mg, solution injectable en stylo pré rempli.

Lien URL : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15547_ZINBRYTA_PIC_INS_Avis3_CT15547.pdf

148. www.medscape.com/voirarticle/3603987, consulté le 04/19/2018.

149. HAS Gilenya. Commission de la transparence. GILENYA 0,5 mg, gélule, plaquettes thermoformées unidoses perforées GILENYA 0,5 mg, gélule, plaquette thermoformée.
Lien URL : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/gilenya_-_ct-10252.pdf
150. Chardain A and Stankoff B. Mécanisme d'action et applications thérapeutiques du fingolimod. La Lettre du Pharmacologue. 2012, 26(3):88-92.
151. Chun J and Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. Clin Neuropharmacol, 2010, 33:91-101.
152. Brown BA, Kantesaria PP, McDevitt LM. Fingolimod: a novel immunosuppressant for multiple sclerosis. Ann Pharmacother, 2007, 41:1660-8.
153. Matloubian M et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. Nature, 2004, 427:355-60.
154. Kappos L et al. FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. Engl J Med. 2010;362:387-401.
155. Cohen JA et al. TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interféron for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2010;362:402-415.
156. RCP Gilenya Résumé des caractéristiques du produit GILENYA 0,5 mg, gélule.
Lien URL : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161208136419/anx_136419_fr.pdf
157. HAS Aubagio Commission de la transparence AUBAGIO 14 mg comprimé pelliculé 2014.
Lien URL : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13125_AUBAGIO_PIC_INS_Avis3_CT13125.pdf
158. Gold R, Wolinsky JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide Acta Neurol Scand. 2011;124:75-84.
159. Bar-Or A, Pachner A. Teriflunomide and Its Mechanism of Action in Multiple Sclerosis Drugs, 2014, 74:659-674.
160. O'Connor P et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. New Engl J Med, 2011, 365:1293-1303.
161. Confavreux C 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.
162. RCP Aubagio Résumé des caractéristiques du produit AUBAGIO 14 mg comprimé pelliculé.
Lien URL : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002514/WC500148682.pdf
163. Déchy H. Un nouveau traitement oral de la sclérose en plaques : le dimethyl fumarate, Tecfidera®. Le courrier de la SEP, 2014, N°139.

Lien URL : http://www.ligue-sclerose.fr/content/download/2835/10447/file/Courrier_139_Le%20point%20sur%20le%20Tecfidera.pdf

164. HAS Tecfidera. Commission de la transparence TECFIDERA 120 mg, gélule gastro-résistante TECFIDERA 240 mg, gélule gastro-résistante, 2014.

Lien URL : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13005_TECFIDERA_PIC_INS_Avis3_CT13005.pdf

165. RCP Tecfidera Résumé des caractéristiques du produit TECFIDERA 120 mg, gélule gastro-résistante TECFIDERA 240 mg, gélule gastro-résistante.

Lien URL : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf

166. Prosperini L and Pontecorvo S. Dimethyl fumarate in the management of multiple sclerosis: appropriate patient selection and special considerations. Therapeutics and Clinical Risk Management, 2016, 12 339–350.

167. Biogen - Tecfidera® (diméthyl fumarate): nouvelles mesures pour minimiser le risque de LEMP Information destinée aux neurologues et aux infirmières spécialisées dans la sclérose en plaques, 2015.

168. Sedal L. et al. Current concepts in multiple sclerosis therapy. Degenerative Neurological and Neuromuscular Disease, 2017, 7 109–125.

169. Holmøy T, Torkildsen Ø & Myhr KM. An update on cladribine for relapsing-remitting multiple sclerosis, Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2017, 18:15, 1627-1635.

170. RCP Mavenclad Résumé des caractéristiques du produit MAVENCLAD 10 mg comprimés.

Lien URL : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138481/anx_138481_fr.pdf

171. Giovanni G. et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis », NEJM, 2010, 362(5):416-426.

172. Hartung HP. et al. Development of oral cladribine for the treatment of multiple sclerosis. J Neurol, 2010, 257(2):163-170.

173. Pakpoor J et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2015, 2:e158.

174. Ralf A. Linker B, Kieseier C, Gold R. Identification and development of new therapeutics for multiple sclerosis. Trends in Pharmacological Sciences, Vol.29 No.11.

175. Barkhof F et al. Ibudilast in relapsing-remitting multiple sclerosis: a neuroprotectant ? Neurology, 2010, 30;74:1033-40.

176. Casez O - séquence thérapeutique dans la SEP, ARSEP, 2015. Lien URL : https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Fiches%20thematiques/Sequences-therapeutiques-dans-la-SEP-mai-2015.pdf

177. Vermersch P. Les traitements de fond de la sclérose en plaques. ARSEP, 2017. Lien URL : https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Traitements-de-Fond-complet-par-P.-Vermersch-Lettre-99-Nov-2017.pdf

178. HAS Sativex, Commission de la transparence ,SATIVEX, solution pour pulvérisation buccale. 22 octobre 2014. Lien URL : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13520_SATIVEX_Ins_Avis2post-audition_CT13520.pdf

179. Voirin M. Dispensation des traitements de fond de la sclérose en plaques à l'officine. Dossier regards sur la SEP. Actualités pharmaceutiques 26, 2018, n° 573.

180. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Eng J Med, 2000,(343):938-52.

Serment de Galien

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



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 ».

Nadime HOBALLAH

LA SCLEROSE EN PLAQUES : HISTOIRE, PHYSIOPATHOLOGIE ET
THERAPEUTIQUES ACTUELLES

Résumé

La sclérose en plaque (SEP), maladie inflammatoire chronique et autoimmune du système nerveux central est la première cause de handicap non traumatique chez le sujet jeune. Aujourd'hui, elle affecte plus de 2.3 millions de personnes dans le monde, débutant entre 20 et 40 ans et touchant deux fois plus de femmes.

La SEP se présente sous de nombreuses formes évolutives variant en fonction de la vitesse de progression de la maladie et de la présence ou non de poussées. La forme la plus fréquente retrouvée est la récurrente-rémittente caractérisée par des poussées avec des périodes de rémissions. La forme secondairement-progressive est généralement l'évolution tardive de la forme précédente. Le dernier phénotype clinique est la progressive primaire, qui est la forme la plus grave et qui est progressive d'emblée. Les troubles sont multiples (moteurs, sensitifs, visuels et cognitifs), engendrent de nombreux symptômes différents et nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire du patient.

Divers médicaments sont utilisés dans le traitement de la SEP. Ils ont pour but de diminuer la fréquence des poussées ou l'atteinte du système nerveux et ainsi l'évolution de la maladie. Ils vont des interférons, largement utilisés dans cette indication depuis des décennies à des nouvelles thérapies ciblées qui vont moduler la réponse immunitaire.

Ce manuscrit décrit de manière non exhaustive les éléments historiques qui ont pu définir la maladie comme elle est actuellement connue, les caractéristique de la SEP (ses origines, les facteurs de risques et le dysfonctionnement immunologique) et ainsi que l'arsenal thérapeutiques disponible permettant de freiner l'évolution de la pathologie.

MOTS CLÉS : Sclérose en plaques, inflammation, démyélinisation, traitements de fond

FILIÈRE: Industrie