



**HAL**  
open science

## Sclérose en plaques : la maladie et les avancées thérapeutiques

Alexia Leprieur

► **To cite this version:**

Alexia Leprieur. Sclérose en plaques : la maladie et les avancées thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02459204

**HAL Id: dumas-02459204**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02459204>**

Submitted on 29 Jan 2020

**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.



## THESE

**Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

**Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie**

### **Sclérose en plaques : La maladie et les avancées thérapeutiques**

**Présentée par**

**Alexia LEPRIEUR**

**Soutenue publiquement le 3 décembre 2019**

**devant le jury composé de**

|                     |  |                     |
|---------------------|--|---------------------|
| Pr Thomas FRERET    | PU en Physiologie et pharmacologie<br>/ UFR Sciences Pharmaceutiques   | Président du jury   |
| Dr Anne DHALLUIN    | Docteur en pharmacie / MCU / UFR<br>Sciences Pharmaceutiques   | Directrice de thèse |
| Dr Myriam BELKACEM  | Docteur en pharmacie / Pharmacie<br>Fontaine Etoupefour  | Examineur           |
| Dr Floriane CALOCER | Docteur en pharmacie / CHU Caen<br>U-1237 INSERM Physiopathologie<br>et imagerie des troubles<br>neurologiques (PhIND) | Examineur           |

**Thèse dirigée par Anne DHALLUIN**



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques

### LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

#### Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

#### Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

#### Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

|                              |                                       |
|------------------------------|---------------------------------------|
| <b>BOULOUARD Michel</b>      | Physiologie, Pharmacologie            |
| <b>BUREAU Ronan</b>          | Biophysique, Chémoinformatique        |
| <b>COLLOT Valérie</b>        | Pharmacognosie                        |
| <b>DALLEMAGNE Patrick</b>    | Chimie médicinale                     |
| <b>DAUPHIN François</b>      | Physiologie, Pharmacologie            |
| <b>DELEPEE Raphaël</b>       | Chimie analytique                     |
| <b>FABIS Frédéric</b>        | Chimie organique                      |
| <b>FRERET Thomas</b>         | Physiologie, Pharmacologie            |
| <b>GARON David</b>           | Botanique, Mycologie, Biotechnologies |
| <b>GAUDUCHON Pascal</b>      | Biologie cellulaire                   |
| <b>GIARD Jean-Christophe</b> | Bactériologie, Virologie              |



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE

**U.F.R. Santé**

## **Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

**MALZERT-FREON Aurélie**

Pharmacie galénique

**ROCHAIS Christophe**

Chimie organique

**SCHUMANN-BARD Pascale**

Physiologie, Pharmacologie

**SICHEL François**

Toxicologie

**SOPKOVA Jana**

Biophysique, Drug design

**VOISIN-CHIRET Anne-Sophie**

Chimie médicinale



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

|   |   |
|---|---|
| <b>ANDRE Véronique - HDR</b>                  | Biochimie, Toxicologie  |
| <b>BOUET Valentine - HDR</b>                  | Physiologie, Pharmacologie  |
| <b>CAILLY Thomas - HDR</b>                    | Chimie bio-inorganique, Chimie organique                            |
| <b>DENOYELLE Christophe - HDR</b>             | Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie,<br>Cancérologie      |
| <b>DHALLUIN Anne</b>                          | Bactériologie, Virologie, Immunologie                               |
| <b>ELDIN de PECOULAS Philippe - HDR</b>       | Parasitologie, Mycologie médicale                                   |
| <b>GROO Anne-Claire</b>                       | Pharmacie galénique   |
| <b>KIEFFER Charline</b>                       | Chimie médicinale   |
| <b>KRIEGER Sophie</b> (Praticien hospitalier) | Biologie clinique   |
| <b>LAPORTE-WOJCIK Catherine</b>               | Chimie bio-inorganique  |
| <b>LEBAILLY Pierre - HDR</b>                  | Santé publique  |
| <b>LECHEVREL Mathilde - HDR</b>               | Toxicologie   |
| <b>LEGER Marianne</b>                         | Physiologie, Pharmacologie  |
| <b>LEPAILLEUR Alban - HDR</b>                 | Modélisation moléculaire  |
| <b>N'DIAYE Monique</b>                        | Parasitologie, Mycologie médicale,<br>Biochimie clinique            |
| <b>PAIZANIS Eleni</b>                         | Physiologie, Pharmacologie  |
| <b>PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima</b>      | Chimie organique et thérapeutique                                   |
| <b>POTTIER Ivannah</b>                        | Chimie et toxicologie analytiques                                   |
| <b>PREVOST Virginie - HDR</b>                 | Chimie analytique, Nutrition,<br>Éducation thérapeutique du patient |
| <b>QUINTIN Jérôme</b>                         | Pharmacognosie  |



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE

**U.F.R. Santé**

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

**RIOULT Jean-Philippe**

Botanique, Mycologie, Biotechnologies

**SINCE Marc**

Chimie analytique

**VILLEDIEU Marie - HDR**

Biologie et thérapies innovantes des cancers



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE

U.F.R. Santé

## Faculté des Sciences Pharmaceutiques

### PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie

Anglais

### PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume

Pharmacie clinique

SEDILLO Patrick

Pharmacie officinale

RICHARD Estelle

Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

## REMERCIEMENTS

A **Monsieur Thomas FRERET**, qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

A **Madame Anne DHALLUIN**, pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour son aide et le temps consacré à ce travail.

A **Madame Floriane CALOCER**, pour ses conseils avisés et sa supervision dans mes corrections qui auront contribué à alimenter ma réflexion. Je la remercie aussi pour sa disponibilité et son intérêt manifesté à l'égard de ce travail.

A **Madame Myriam BELKACEM**, merci d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse et de m'avoir accueillie dans son équipe.

A **mes parents**, pour vos encouragements, votre soutien sans faille et pour avoir toujours cru en moi et m'avoir permis de réaliser mes études dans les meilleures conditions possibles.

A l'ensemble des membres de ma **famille**, qui n'ont jamais cessé de me soutenir et de m'encourager tout au long de ces années.

A **ma mère** plus particulièrement, pour son soutien incontestable et pour son aide dans la relecture de cette thèse.

A tous mes **amis** qui sont là depuis des années.

A mes **supers copines de pharma**, Maurane, Adèle, Justine et Marie-Astrid, pour tous les moments partagés et les fous rires lors de ces années d'études et pour tous ceux à venir.



|  |           |
|--|-----------|
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>INTRODUCTION.....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>PREMIERE PARTIE – LA MALADIE.....</b>                                     | <b>5</b>  |
| <b>I. EPIDEMIOLOGIE ET ETIOLOGIE.....</b>                                    | <b>6</b>  |
| A. ÉPIDEMIOLOGIE (1–3).....  | 6         |
| B. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE .....                                      | 9         |
| 1. <i>Les facteurs génétiques</i> .....                                      | 9         |
| 2. <i>Les facteurs environnementaux et épigénétiques</i> .....               | 12        |
| a) Influence de la migration .....   | 12        |
| b) Ensoleillement et vit D.....  | 13        |
| c) Tabagisme .....   | 15        |
| d) Infections virales : Virus Epstein-Barr et mononucléose infectieuse ..... | 17        |
| e) Théorie hygiéniste.....   | 18        |
| f) Facteurs évitables.....   | 19        |
| <b>II. LA PATHOLOGIE .....</b>   | <b>21</b> |
| A. LES DIFFERENTES FORMES EVOLUTIVES DE LA SEP.....                          | 21        |
| B. PHYSIOPATHOLOGIE.....   | 25        |
| C. LA SEP, UNE MALADIE EN PARTIE AUTO-IMMUNE .....                           | 27        |
| 1. <i>L'Encéphalomyélite auto-immune expérimentale</i> .....                 | 28        |
| 2. <i>Implication de l'immunité innée</i> .....                              | 28        |
| 3. <i>Implication de l'immunité adaptative</i> .....                         | 30        |
| a) Implication des lymphocytes CD4+ .....                                    | 31        |
| b) Lymphocytes T CD8+.....   | 33        |
| c) Les lymphocytes B et les anticorps.....                                   | 34        |
| <b>III. ASPECTS CLINIQUES .....</b>  | <b>35</b> |
| A. LES PREMIERES MANIFESTATIONS CLINIQUES .....                              | 35        |
| B. TROUBLES DE LA MOTRICITE ET ATTEINTE PYRAMIDALE (86) .....                | 37        |
| C. TROUBLES SPHINCTERIENS ET SEXUELS (87,88) .....                           | 37        |
| D. LE HANDICAP « INVISIBLE ».....  | 38        |
| E. TROUBLES COGNITIFS .....  | 40        |
| F. TROUBLES DE L'HUMEUR ET PSYCHOLOGIQUES .....                              | 40        |
| <b>IV. DIAGNOSTIC ET EVALUATION.....</b>                                     | <b>43</b> |
| A. LE SYNDROME CLINIQUEMENT ISOLE (105).....                                 | 43        |
| B. LES CRITERES DIAGNOSTIQUES.....   | 44        |
| C. IMAGERIE DIAGNOSTIQUE (108–111).....                                      | 45        |
| D. MARQUEURS BIOLOGIQUES.....  | 47        |
| E. LES POTENTIELS EVOQUES (126,127) .....                                    | 49        |
| F. SYNDROME RADIOLOGIQUEMENT ISOLE (SRI) (128,129) .....                     | 50        |
| G. ÉVALUATION DE LA MALADIE.....   | 51        |
| <b>DEUXIEME PARTIE - LES TRAITEMENTS.....</b>                                | <b>54</b> |
| <b>I. TRAITEMENT DES POUSSEES.....</b>                                       | <b>56</b> |
| A. CORTICOTHERAPIE .....   | 56        |
| B. ÉCHANGE PLASMATIQUE (135).....  | 58        |

|   |            |
|---|------------|
| <b>II. TRAITEMENT DE FOND.....</b>  | <b>59</b>  |
| A. STRATEGIE THERAPEUTIQUE (137).....   | 60         |
| B. LES IMMUNOMODULATEURS – TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE.....  | 62         |
| 1. <i>Interferon beta (Avonex®, Betaféron®, Extavia®, Rebif® et Plegridy®)....</i>                            | 63         |
| Effets indésirables et surveillance particulière des IFN (146).....   | 67         |
| 2. <i>Acétate de glatiramère (Copaxone®) (143-145).....</i>   | 69         |
| 3. <i>Diméthylfumarate 120 et 240 mg (Tecfidera®) (148–150).....</i>  | 71         |
| C. LES IMMUNOSUPPESSEURS.....   | 72         |
| 1. <i>Térfiflunomide (Aubagio®) (145–147).....</i>  | 72         |
| 2. <i>Les anti-métabolites (Hors AMM) .....</i>   | 74         |
| - <i>L’Azathioprine (Imurel®) (151).....</i>  | 75         |
| D. TRAITEMENT DE DEUXIEME LIGNE .....   | 76         |
| 1. <i>Blocage de la circulation des cellules immunitaires.....</i>  | 76         |
| a) <i>Natalizumab (Tysabri®) (155,156).....</i>   | 76         |
| b) <i>Fingolimod (Gilenya®) (155,157,158) .....</i>   | 78         |
| 2. <i>Déplétion lymphocytaire .....</i>   | 82         |
| a) <i>Alemtuzumab (Lemtrada®) (155,159).....</i>  | 82         |
| b) <i>Rituximab (Mabthera®) (Hors AMM) (160,161) .....</i>  | 85         |
| 3. <i>Modification de la fonction des cellules immunitaires .....</i>   | 87         |
| E. TRAITEMENT DE TROISIEME LIGNE .....  | 87         |
| 1. <i>Mitoxantrone (Elsep®, Novantrone®) (155,162).....</i>   | 87         |
| 2. <i>Cyclophosphamide (Endoxan®) (Hors AMM) (164).....</i>   | 89         |
| <b>III. PRISE EN CHARGE DES SYMPTOMES .....</b>   | <b>93</b>  |
| - LA SPASTICITE.....  | 95         |
| - DEFICIENCE COGNITIVE (167).....   | 96         |
| - TROUBLES VESICO-SPHINCTERIENS (168).....  | 97         |
| <b>IV. AVANCEES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES<br/>PROGRESSIVE (SEP-PP ET SEP-SP).....</b> | <b>100</b> |
| A. TRAITEMENTS EN PHASE III OU DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ .....  | 101        |
| 1. <i>Approche anti-inflammatoire.....</i>  | 101        |
| a) <i>Ocrelizumab (Ocrevus®)(171–173) .....</i>   | 101        |
| b) <i>Siponimod (Mayzent®) (174,175) .....</i>  | 104        |
| 2. <i>Approche remyélinisante (176).....</i>  | 104        |
| 3. <i>Approche neuroprotectrice .....</i>   | 106        |
| a) <i>Biotine à haute dose (Qizenday®) (177).....</i>   | 106        |
| b) <i>Simvastatine (178).....</i>   | 108        |
| B. MEDICAMENTS EN PHASE II.....   | 108        |
| 1. <i>Etude MS-SMART (Amiloride, Fluoxétine et Riluzole) (179) .....</i>                                      | 108        |
| 2. <i>Ibudilast (180).....</i>  | 109        |
| 3. <i>Acide lipoïque .....</i>  | 110        |
| <b>CONCLUSION.....</b>  | <b>111</b> |

## LISTE DES ABREVIATIONS

AG : Acétate de Glatiramère

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

ALD : Affection Longue Durée

ALAT : Alanine Aminotransférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASAT : Aspartate aminotransférase

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BAV : Baisse de l'Acuité Visuelle

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BOC : Bande OligoClonale

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

DHFR : dihydrofolate réductase

DIS : Dissémination Spatiale

DIT : Dissémination Temporelle

DMF : Diméthyl-Fumarate

DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)

EAE : Encéphalite Auto-immune Expérimentale

EBV : Epstein-Barr Virus

ECG : Electrocardiogramme

EDSS : Expanded Disability Status Scale (échelle de statut d'invalidité étendue)

EMA : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)

FDA : Food and Drug Administration (administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments)

GABA : gamma-aminobutyric acid (acide  $\gamma$ -aminobutyrique)

GWAS : Genome-Wide Association Study (Étude d'association pangénomique)

HLA : Human Leukocyte Antigen

HPV : Human Papillomavirus

HTA : Hypertension Artérielle

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobulines M  
IL : Interleukine  
IFN- $\beta$  : Interféron bêta  
IM : Intramusculaire  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien  
LB : Lymphocytes B  
LEMP : Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive  
LT : Lymphocytes T  
MNI : Mononucléose Infectieuse  
MRZ : measles rubella zooster (virus de la rougeole, rubéole, zona)  
NFS : Numération Formule Sanguine  
NTZ : Natalizumab  
NK : Naturel Killer  
NOI : Névrite Optique Inflammatoire  
PCR : Polymerase Chain Reaction (réaction en chaîne par polymérase)  
PEV : Potentiels Evoqués Visuels  
RR : Risque Relatif  
SC : Sous cutané  
SCI : Syndrome Cliniquement Isolé  
SRI : Syndrome Radiologiquement Isolé  
SEP : Sclérose en Plaques  
SEP-PP : Sclérose en Plaques Primaire Progressive  
SEP-RR : Sclérose en Plaques Rémittente Récurrente  
SEP-SP : Sclérose en Plaques Secondairement Progressive  
SNC : Système Nerveux Central  
TA : Tension Artérielle  
TENS : Neurostimulation électrique transcutanée  
TNF : Facteur de Nécrose Tumorale

## INTRODUCTION

La sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative chronique, inflammatoire et démyélinisante affectant le système nerveux central, où le système immunitaire est mis en cause. C'est la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte jeune.

Plusieurs facteurs ont été mis en cause : le rôle joué par la génétique d'une part, l'influence de facteurs environnementaux de l'autre tels que l'ensoleillement et la vitamine D, le tabagisme ou encore l'Epstein-Barr virus. Bien que l'étiologie ne soit pas précisément élucidée, il est admis que le système immunitaire joue un rôle prépondérant dans le déclenchement de la maladie, chacun de ses acteurs ayant une influence plus ou moins importante. La recherche permet d'améliorer nos connaissances de cette maladie et donc d'orienter les recherches vers de nouvelles thérapies, notamment pour la forme progressive pour laquelle les professionnels de santé restent assez démunis.

Elle est caractérisée par deux évènements : les poussées inflammatoires et la progression du handicap. Les formes cliniques peuvent être séparées en deux grands types évolutifs : les formes rémittentes et les formes progressives. Les formes rémittentes sont les plus répandues, puisqu'elles représentent 85% des cas, touchant préférentiellement les femmes. Elles se caractérisent par l'apparition de poussées inflammatoires aboutissant à une progression du handicap. Après une dizaine d'années, la forme rémittente-récurrente (SEP-RR) peut évoluer vers une forme secondairement progressive (SEP-SP). La forme primaire progressive (SEP-PP) quant à elle est caractérisée par une évolution progressive et irréversible, sans période d'accalmie. Affectant 15% des malades SEP, autant d'hommes que de femmes, elle se manifeste essentiellement par une évolution progressive du handicap incluant des troubles de la marche.

Actuellement, contrairement à la SEP récurrente pour laquelle plusieurs options thérapeutiques ayant fait leurs preuves sont disponibles, il n'existe qu'un seul médicament sur le marché possédant l'AMM dans la prise en charge de la SEP primaire : l'Ocrelizumab. Cependant, il n'a finalement pas reçu le SMR (Service Médical Rendu) nécessaire à son remboursement, il n'est donc pas pris en charge par l'assurance maladie et sa prescription demeure donc très difficile du fait du montant important de son prix. Aucun autre traitement de fond n'a été jugé efficace

dans cette indication et les approches actuellement exploitées en recherche sont multiples : anti-inflammatoires, remyélinisantes et neuroprotectrices.

Cette thèse va s'articuler en deux parties :

- Une première consacrée à la présentation de la pathologie qu'est la sclérose en plaques : son étiologie, sa pathogénèse, les diverses manifestations cliniques et son diagnostic
- Une seconde qui sera quant à elle ciblée sur les traitements de la maladie : traitements des poussées, des symptômes, traitements de fond et les nouvelles avancées réalisées dernièrement dans la forme primaire

# Première partie

---

## La maladie

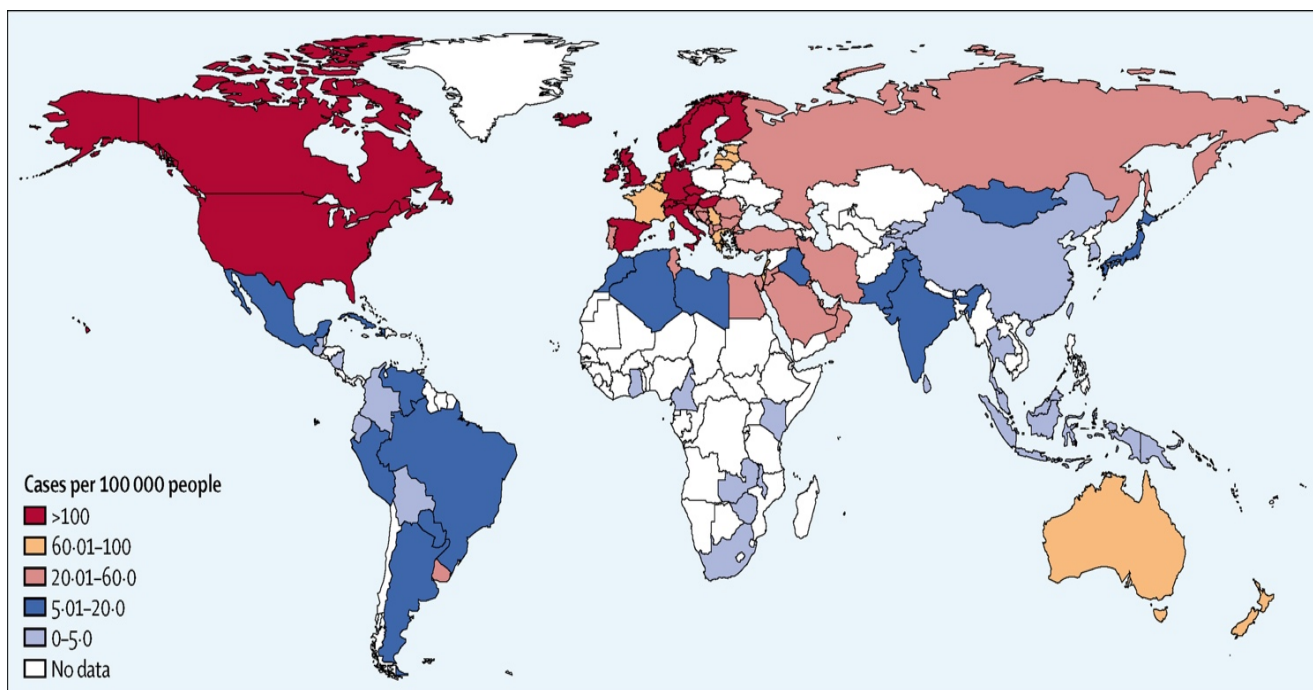
## **I. EPIDEMIOLOGIE ET ETIOLOGIE**

### **A. Épidémiologie (1–3)**

La sclérose en plaques est une maladie de l'adulte jeune touchant préférentiellement les femmes (sex ratio 1/3), elle se déclare généralement entre 25 et 35 ans. Il existe cependant des rares formes pédiatriques de la maladie : 3 à 10% des malades SEP ont moins de 18 ans et 0,2 à 0,4% ont moins de 10 ans, avec un âge moyen de 12 ans au diagnostic. Les statistiques pour la forme primaire progressive de la maladie sont différents de la forme rémittente : les hommes et les femmes sont autant touchés les uns que les autres et l'âge de début de la maladie se situe aux alentours de 40 ans, âge similaire auquel une sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) peut se convertir en forme secondairement progressive.

La zone possédant le plus haut risque de prévalence, la prévalence étant le risque que la maladie survienne à n'importe quel moment de la vie, est retrouvée au nord de l'Ecosse avec 250 cas pour 100 000 habitants, ce risque similaire est retrouvé au Nord de l'Europe et au Nord du continent américain, qui sont les zones les plus fortement touchées (Figure 1). Les zones avec le plus faible risque de prévalence (avec 6 cas pour 100 000 habitants) sont le Japon, l'Afrique du Nord et le Moyen Orient. On remarque ainsi que la répartition de la maladie n'est pas uniforme : d'un point de vue géographique, on observe un gradient Nord-Sud avec les pays les plus éloignés de l'équateur étant ceux avec le plus grand risque. Les pays industrialisés ainsi que les pays du nord de l'Europe sont plus fréquemment touchés. Cependant, il convient de noter un manque total de données pour une grande partie du continent africain, ainsi que pour plusieurs pays du Moyen-Orient.





*Figure 1 Prévalence mondiale de la sclérose en plaques*

*Source: Atlas of MS 2013, MS International Federation*

En ce qui concerne la France, la prévalence de la SEP est estimée à environ 160 pour 100 000 habitants au niveau national, avec un taux plus élevé dans le Nord-Est du pays (plus de 200 pour 100 000) et un taux plus faible au Sud-Ouest (environ 130 pour 100 000). On retrouve ainsi un gradient Nord-Est/Sud-Ouest comme on l'observe sur la carte suivante (Figure 2). En effet, en calculant les ratios de prévalence standardisée (nombre de cas observés sur le nombre de cas attendus), il a été observé que les départements au Nord-Est sont associés à un sur-risque de SEP alors que le Sud-Ouest ainsi que la région parisienne sont associés à un sous-risque.

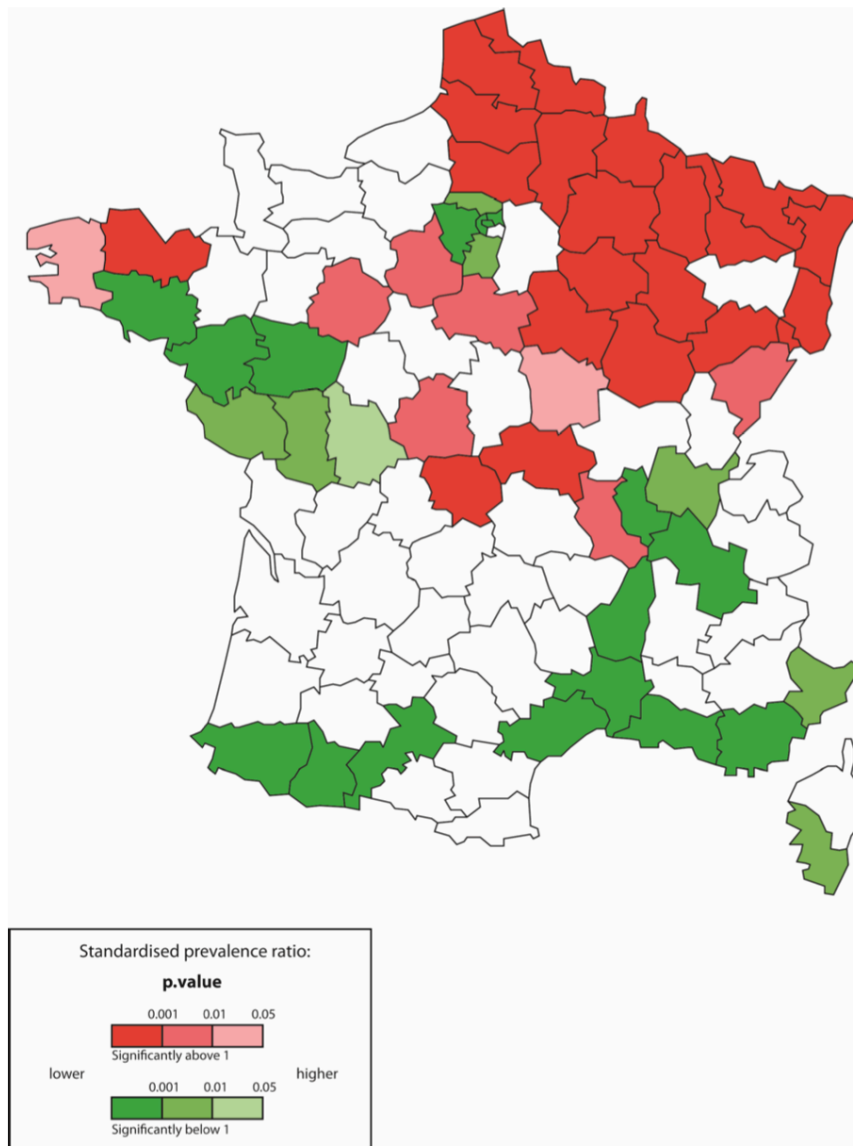


Figure 2 Ratios de prévalence standardisée des ALD SEP en France par département en 2004, tirée de la thèse d'A.Fromont " Epidémiologie de la sclérose en plaques en France »

L'incidence annuelle (nombre de nouveaux cas sur 100 000 dans une population donnée) quant à elle est estimée entre 7 et 9 pour 100 000 habitants en France (4). Concrètement, en France, c'est 5000 nouveaux cas par an et plus de 110 000 malades recensés en 2018.

## **B. Physiopathologie de la maladie**

La sclérose en plaques est une maladie aux causes multifactorielles dont beaucoup de facteurs restent encore inconnus à ce jour. Bien qu'une prédisposition génétique existe, elle n'est pas définie comme une maladie héréditaire et sa survenue nécessite une interaction entre des facteurs, propres à chaque individu, et d'autres facteurs nommés facteurs environnementaux.

Selon l'état actuel des connaissances sur la SEP, l'épigénétique jouerait ainsi un rôle important dans la physiopathologie. La SEP serait ainsi le résultat d'une interaction entre des gènes, prédisposés au développement de la maladie, l'environnement et le mode de vie.

### 1. Les facteurs génétiques

La part de la génétique dans le risque de développement de la sclérose en plaques a été mise en évidence grâce à un certain nombre d'études épidémiologiques, qui ont tout d'abord permis de déterminer que 15 à 20% des patients atteints avaient également une personne de leur famille atteinte (5). Ensuite les études d'agrégation familiale ont apporté plus de précisions, celles-ci ont tout d'abord permis d'affirmer que la sclérose en plaques n'est pas une maladie à transmission mendélienne, c'est-à-dire que son déclenchement n'est pas corrélé à l'expression d'un seul gène et qu'une mutation unique n'est pas suffisante, mais plutôt une maladie « multigénique » où plusieurs variants génétiques sont incriminés (6). Pour étudier l'implication du patrimoine génétique et l'existence d'une prédisposition familiale à la maladie, ces études consistent à étudier la prévalence de cette dernière chez les différents membres d'une même famille. Pour que l'existence d'une prédisposition génétique soit établie, il faut que la prévalence de la maladie chez les apparentés du premier degré des personnes atteintes (parents, frères, sœurs, enfants) soit supérieure à celle des apparentés du premier degré de témoins sains ou à celle de la population générale.

Chez les apparentés au premier degré avec un malade, le risque de développer la maladie est d'environ 3% (4% pour les frères et sœurs, 2% pour les parents, 2% pour les enfants) ; soit un risque trois fois plus important que lorsque c'est un parent du deuxième ou troisième degré qui est atteint (1%) et 10 à 30 fois plus important que le risque dans la population générale (0,1 à 0,3%) (7). Le risque

est également plus important pour une personne dont les deux parents sont atteints et le risque est diminué chez les demi-frères et sœurs par rapport aux frères et sœurs. Enfin, le plus haut risque est pour le jumeau monozygote d'un malade, pour qui celui-ci monte à 30%. Ainsi, on constate bien que plus le matériel génétique partagé entre un individu atteint et ses apparentés est important, plus le risque de développer la maladie pour lui est majoré, sans que la génétique soit pour autant la seule cause puisqu'on retrouve une différence chez les jumeaux monozygotes. Ces arguments permettent donc d'affirmer l'implication de la génétique. De plus, le fait que le risque soit différent pour des adoptés que pour des jumeaux permet d'établir que les facteurs environnementaux ne suffisent pas à eux seuls à expliquer cette augmentation du risque (7).

Le locus HLA, *Human Leukocyte Antigen* en anglais, a été découvert dans les années 70. Le complexe HLA regroupe un ensemble de gènes localisés sur le bras court du chromosome 6, qui pour la plupart régulent l'expression de protéines impliquées dans le système immunitaire. Le complexe est divisé en trois régions :

- La classe I comprend 3 gènes HLA de classe I dits "classiques", HLA-A, HLA-B, HLA-C
- La classe II qui comprend quant à elle trois paires de gènes, HLA-DP (gènes DPA et DPB), HLA-DQ (DQA et DQB) et HLA-DR (DRA et DRB1)
- La classe III contient des gènes codant des protéines du système du complément (C2, C4, facteur B), le TNF et pour les lymphotoxines et n'intervient pas dans l'expression de protéines intervenant dans la présentation des antigènes.

Les trois paires de gènes de la classe II codent donc des molécules qui participent à la reconnaissance et la présentation des particules antigéniques aux lymphocytes T ainsi qu'à l'histocompatibilité et sont ainsi essentiellement exprimées par les cellules présentatrices d'antigènes, c'est-à-dire les macrophages, les lymphocytes B et les cellules dendritiques. L'association entre la sclérose en plaques et le système HLA de classe II est reconnue depuis de nombreuses années quand on parlait alors du HLA-DR2 (8)(9). Ensuite, les avancées techniques ont permis plus de précision et le locus HLA-DR2 a été séparé en deux allotypes distincts, HLA-DR15 et HLA-DR16 et enfin, l'imputabilité pour la SEP a été plus particulièrement définie pour HLA-DRB1\*15:01 (10). En effet, l'haplotype HLA-DRB1\*15 :01, au

niveau de la classe II du CMH, est le plus incriminé, puisque les patients porteurs de cet allèle sont trois à quatre fois plus à risque que la population générale, ce qui en fait le plus important allèle de susceptibilité de la sclérose en plaques (11).

Par ailleurs, la contribution du HLA à la susceptibilité de la maladie reste compliquée à déterminer puisqu'il existerait également des gènes protecteurs. En effet, en ce qui concerne la classe I du HLA, deux allèles ont été identifiés comme facteurs influençant la susceptibilité génique. En effet, l'allèle HLA-A\*0301 augmenterait le risque de développer une SEP alors qu'être porteur de l'allèle HLA-A-0201 serait un facteur de protection (12).

D'autres gènes à risque, de la région HLA ou non, ont plus récemment été également rapportés grâce à un groupe de travail international sur l'épidémiologie génétique de la SEP (GWAS : *Genome Wide Association Study*). Cette méthode statistique a permis de mettre en évidence des gènes qui sont seulement faiblement impliqués dans le développement de la maladie. C'est une méthode statistique qui repose sur des études cas-témoins où l'on compare le génome de la population atteinte avec une population saine, ce qui permet de corréliser certaines variations génétiques avec l'apparition d'une pathologie donnée. On considère dans ces études que les variants communs d'un gène dont la fréquence est supérieure à 5% sont responsables de la maladie considérée. Des études GWAS ont ainsi permis d'identifier des gènes aux effets mineurs tels que les allèles IL2RA et IL7RA (13), les premiers identifiés en dehors du HLA, qui codent pour les récepteurs à l'interleukine 2 et 7 qui sont des protéines messagères et régulatrices du système immunitaire.

Actuellement, plus de 200 gènes de susceptibilité sont connus et incriminés dans le déclenchement de la sclérose en plaques (14). Les résultats accumulés des études d'agrégation familiale suggèrent que la SEP possède un locus particulier à susceptibilité élevée, le locus HLA-DRB1\*15:01, en faisant le facteur de risque génétique majeur, ainsi que de nombreux autres loci avec des importances individuelles beaucoup plus faibles (15).

Certains variants incriminés peuvent être retrouvés dans les deux formes, rémittente et progressive, alors que d'autres sont spécifiques et seulement retrouvés dans l'une ou l'autre de ces deux formes (16).

La SEP est donc une pathologie à susceptibilité génétique qui nécessite l'association de plusieurs variants génétiques, pour laquelle chaque gène a une importance individuelle plus ou moins faible et n'est ainsi ni suffisant ni nécessaire pour déclencher la maladie à lui seul. De plus, il existerait un rôle joué par les facteurs environnementaux, et l'interaction entre ces derniers et certains *loci* augmenterait le risque de développer la sclérose en plaques.

## 2. Les facteurs environnementaux et épigénétiques

La SEP est une maladie complexe pour laquelle de nombreux facteurs, génétiques et environnementaux sont en cause. Elle se développe ainsi chez des sujets prédisposés après interaction avec facteurs exogènes. Parmi ceux incriminés, on peut citer l'ensoleillement et la concentration en vitamine D, les habitudes de vie (tabac, alimentation) et également une possible cause infectieuse (avec le Epstein-Barr virus (EBV), agent responsable de la mononucléose infectieuse).

### a) Influence de la migration

L'influence des facteurs environnementaux sur la probabilité de développer une SEP est tout d'abord mise en évidence par les études de migration. De nombreuses études ont en effet été réalisées sur le sujet et les premières conclusions montraient deux schémas : les personnes migrant d'une zone à prévalance importante, à une zone où elle était relativement rare, voient leur risque diminuer alors qu'à l'inverse, les personnes allant d'une zone à faible risque vers une zone à fort risque semblaient garder le faible risque de leur pays d'origine. Cependant, ce risque faible était conservé uniquement pour la première génération mais les suivantes avaient tendance à acquérir le risque de leur pays d'accueil, ce qui suggérait que le risque individuel de développer une SEP était établi dans les deux premières décennies de vie (17).

On constate qu'aux Antilles françaises (Martinique et Guadeloupe), l'émergence de la sclérose en plaques semble être liée à l'émigration retour de France métropolitaine, les premiers cas ayant été déclarés dans les quinze dernières années. Le risque chez les migrants est deux fois plus élevé que chez leurs compatriotes restés aux Antilles, et d'autant plus si la migration vers la métropole a eu lieu avant l'âge de 15 ans (18). Des études ont également porté sur les données d'immigration en Australie, en particulier sur le risque de développer une SEP pour

les personnes originaires du Royaume-Uni et d'Irlande (RUI), et elles aboutissent également à la conclusion que les migrants, en provenance d'une zone de prévalence élevée (RUI) vers une zone à prévalence plus faible (Australie), âgés de moins de 15 ans, sont significativement moins susceptibles de développer la maladie que les individus plus âgés (19). Ainsi, le risque de développer la SEP varierait après migration et cette variation semble dépendre de l'âge de départ. Ceux migrant après l'âge de 15 ans ont tendance à conserver le risque de leur pays de naissance alors que ceux migrant avant cet âge tendent à acquérir le risque de leur pays d'accueil ; ce qui suggère que l'enfance et l'adolescence sont des périodes clés sur lesquelles l'environnement exerce une influence (20).

#### b) Ensoleillement et vit D

L'influence de l'ensoleillement et de la concentration en vitamine D est une hypothèse qui revient souvent et cela participerait à expliquer la répartition non homogène de la SEP dans le monde et en France, où des différences de prévalence et d'incidence de la maladie sont observées en fonction de la latitude (cf *épidémiologie*). En effet, plus on s'éloigne de l'équateur, plus l'ensoleillement diminue et plus le risque de SEP augmente. A quelques exceptions régionales, on observe un gradient de prévalence Nord-Sud inversement corrélé à l'ensoleillement au niveau mondial, gradient que l'on retrouve en Europe, également en Australie et Nouvelle-Zélande, au Japon et en Amérique du Nord, ce qui assoit l'existence d'un facteur environnemental au niveau mondial qui varie avec la latitude dont le candidat principal est le rayonnement ultraviolet et donc également la vitamine D (21).

Pour rappel, il existe deux formes principales de vitamine D : le cholécalciférol (D3) c'est-à-dire la forme animale et l'ergocalciférol (D2) que l'on retrouve dans les végétaux. Les vitamines D2 et D3 peuvent toutes les deux être apportées par l'alimentation mais seul le cholécalciférol est synthétisé par la peau grâce aux UVB. Ensuite, la vitamine D est transformée en 25-hydroxyvitamine D 25(OH)D selon les besoins de l'organisme ; puis sur stimulation de la parathormone thyroïdienne, ce métabolite est à son tour transformé par le rein en sa forme active, la dihydroxyvitamine D 1,25(OH)<sub>2</sub>D. La vitamine D est importante pour le métabolisme osseux mais elle participe également à la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire ainsi qu'à l'apoptose et la régulation des cellules immunitaires telles que les lymphocytes T et les cellules dendritiques (22). Elle

interagirait également avec 229 gènes dont une partie serait impliquée dans le fonctionnement du système immunitaire (23).

En France, une étude de Pierrot Deseilligny basée sur les données d'affections longues durées (ALD) de la sécurité sociale agricole a également montré ce lien entre la prévalence de la SEP et l'ensoleillement ainsi qu'avec le taux de vitamine D (24). Cette étude montre qu'en France, les régions où le risque de développer une sclérose en plaques est le plus élevé (Nord-Est) sont également celles où les niveaux d'ensoleillement sont les plus faibles et où les taux sériques en vitamine D sont les plus bas. Que ce soit au niveau mondial ou bien à l'échelle d'un pays peu étendu tel que la France, la concentration sérique en vitamine D est corrélée avec la latitude et le taux d'ensoleillement, et la prévalence de la SEP fluctue avec la concentration en vitamine D (25). Une étude rétrospective menée en Norvège sur 152 patients SEP et 402 témoins contrôles nés et vivant sur la même latitude a permis d'évaluer l'influence de l'exposition au soleil et de l'alimentation pendant l'enfance et l'adolescence sur le risque de développer la maladie. Il en est ressorti que les enfants ayant eu des activités extérieures pendant l'été étaient moins à risque de développer une SEP et que la supplémentation en vitamine D lorsque l'exposition est insuffisante pouvait être un facteur protecteur, suggérant ainsi que le climat et l'apport en vitamine D étaient tous deux des facteurs à prendre en compte (26).

Dans plusieurs études, les patients SEP avaient un taux sérique en vitamine D significativement plus faible que la population contrôle et dans trois études différentes, les patients avaient des taux significativement plus faibles en vitamine D lors de leurs poussées que pendant les périodes latentes (27)(28)(29). Une corrélation inverse a également été établie entre le taux de vitamine D et le risque de rechute ainsi qu'avec l'EDSS (*Expanded Disability Status Scale*, échelle de l'évolution clinique de la SEP) (30). Des taux faibles étaient ainsi associés à un risque de poussées plus élevé et à une progression clinique du handicap plus importante. Des résultats similaires furent constatés dans une étude de cohorte réalisée sur 145 patients présentant une SEP-RR : un taux sanguin élevé en 25(OH)D était associé à une réduction du risque de poussées (31). Cela laisse supposer que la vitamine D joue un rôle dans l'activité clinique de la maladie et son évolution. Une étude menée par l'université de Californie a d'ailleurs montré que des



taux de vitamine D importants étaient associés à une diminution de l'activité des lésions cérébrales observées par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) (32).

La latitude et l'ensoleillement, et donc par conséquent également le taux sanguin en vitamine D, font donc partie des facteurs de risques environnementaux de la sclérose en plaques.

### c) Tabagisme

Le tabagisme est un facteur de risque qui a été étudié pour son potentiel rôle dans l'apparition et la progression de la sclérose en plaques.

Plusieurs études tendent à démontrer l'influence du tabac sur le risque de SEP (33)(34)(35) comme par exemple deux études de cohorte qui furent menées sur 200 000 femmes américaines, comprenant 315 cas de SEP. Les résultats montrèrent que, en comparaison avec les femmes qui n'avaient jamais fumé, le risque relatif est de 1,6 chez les fumeuses actuelles et de 1,2 chez les femmes ayant fumé. Le risque relatif (RR) augmentait également avec l'importance du tabagisme, allant d'un RR de 1,1 pour 1 à 9 paquets années jusqu'à 1,7 pour 25 ou plus paquets-années (36).

L'impact du tabagisme passif a également été étudié. Une étude française cas-témoin a ainsi montré une corrélation entre les parents fumeurs à la maison et le début précoce de la maladie chez leurs enfants mais également que plus l'exposition au tabagisme passif était prolongée, plus le risque augmentait (37). Les non-fumeurs, qu'ils soient enfants ou adultes, ayant été exposé au tabagisme passif sont également plus à risque que ceux n'y ayant jamais été exposé (38). Les patients fumeurs ayant présenté un syndrome cliniquement isolé (SCI) sont également plus susceptibles de le voir évoluer vers un diagnostic de sclérose en plaques (77% à 36 mois) que les non-fumeurs (seulement 43%), et ce risque de conversion est d'autant plus élevé chez les individus ayant commencé à fumer avant l'âge de 15 ans (39). De plus, les patients ayant reçu le diagnostic de SEP-RR sont susceptibles de la voir évoluer en SEP-SP plus rapidement s'ils ne cessent pas de fumer, que les malades arrêtant le tabac (40).

Ces résultats ne prouvent pas une relation de cause à effet direct mais suggèrent que le tabagisme, qu'il soit actif ou passif et quel que soit l'âge, est associé à un risque augmenté de SEP.

De plus, des études plus récentes ont aussi démontré son impact sur le traitement de fond mis en place. En effet, en étudiant deux groupes traités par interféron  $\beta$  (IFN-  $\beta$ , que nous détaillerons dans la seconde partie), il a été observé que le taux des poussées était 20 % plus important chez les patients SEP fumeurs que chez les non-fumeurs, et plus la consommation était importante, plus le risque de poussées augmentait (4).

L'évolution de la maladie est aussi influencée par le tabagisme. Il a été mis en évidence que le temps de conversion de SEP-RR en SEP-SP (voir plus loin en II.A. pour le détail des formes cliniques) était diminué de 4,7 % pour chaque année supplémentaire de tabagisme. En sens inverse, les patients ayant arrêtés de fumer une fois reçu le diagnostic voyaient ce temps de conversion médian retardé de 8 ans par rapport aux malades fumeurs (4).


Les mécanismes mis en jeu commencent à être cernés et certaines hypothèses sont actuellement retenues. Tout d'abord, il est connu que la fumée de cigarette contient plus de 4000 composés potentiellement toxiques tels que la nicotine, le monoxyde de carbone, les métaux lourds (plomb, mercure...). Suite au passage de certaines de ces molécules du compartiment pulmonaire au compartiment sanguin, des effets pro-inflammatoires vont être entraînés et ce à différents niveaux, comme observé sur la Figure 3 (4).

**Fumée inhalée:**

- Stimule la prolifération et l'activation des neutrophiles, des monocytes et des macrophages
- Augmente les leucocytes dans le sang périphérique et de certains marqueurs d'inflammation comme les protéines C réactives, les interleukines 6 et le fibrinogène
- Conduit à des dysfonctionnements des cellules T et une diminution des cellules Natural-Killer
- Induit des déficiences de l'immunité cellulaire et humorale
- Possède des effets anti-oestrogéniques affectant la balance Th1/Th2 et modifiant les effets pro/anti-inflammatoires

**Nicotine :**

- Modifie la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique
- Favorise l'infiltration des lymphocytes vers le tissu cérébral et les composés toxiques ciblant la myéline
- Stimulerait également la production de NO endogène susceptible d'être impliqué dans la pathogenèse de la SEP



**Dérivés cyaniques (acides cyaniques et thiocyanate):**

- Entraîne une démyélinisation du SNC chez l'animal

**Monoxyde d'azote**

- Induit une dégénérescence axonale (les oligodendrocytes étant particulièrement sensibles au NO)
- Bloque la conduction des axones démyélinisés

Figure 3 Effets inflammatoires de la fumée de tabac inhalée et propriétés neurotoxiques des composés du tabac. Source : Floriane Calocer

Le tabac, facteur de risque évitable de la SEP, a donc une importante influence sur la maladie, que ça soit sur sa survenue, sur l'efficacité des traitements ou sur la progression de cette pathologie.

d) Infections virales : Virus Epstein-Barr et mononucléose infectieuse

On estime que 90% de la population mondiale est infectée par l'EBV. La plupart du temps, ce virus est contracté durant l'enfance et l'enfant l'ayant contracté reste asymptomatique ; mais il peut aussi aboutir à la mononucléose infectieuse, en particulier si la primo-infection a lieu durant l'adolescence ou plus tard (41). Cela fait près de 40 ans que les premières hypothèses sur un lien entre une infection à EBV et la sclérose en plaques sont apparues, puisque la séropositivité à EBV est plus fréquente chez les patients atteints que dans la population témoin (42,43). On estime qu'environ 100% des malades ont des IgG anti EBV, alors que seulement 95% des témoins en ont.

Plusieurs études et revues systématiques de la littérature ont montré qu'une mononucléose infectieuse augmentait significativement le risque de développer une

SEP (44), et que les sujets séropositifs à EBV avaient un risque plus important, particulièrement ceux ayant des IgG anti-EBNA-1 (anticorps anti antigène nucléaire) et anti-VCA (dirigés contre la capsid du virus) (45). Chez les enfants avec SEP, le taux d'infection est de 83% alors qu'il n'est que de 42% chez les enfants témoins du même âge, ne présentant pas la maladie (46). Dans les résultats d'une étude cas-témoins se focalisant sur les sujets séronégatifs à EBV, on remarque que chez les sujets ayant développé une SEP, 100% d'entre eux ont subi une primo-infection dans les années précédant la survenue de la SEP, tandis que sur la même période, seulement 36% des témoins ont vu leur sérologie à EBV se positiver. Les auteurs concluent ainsi que le risque de SEP chez les individus non infectés par EBV est extrêmement faible mais que ce risque augmente considérablement une fois qu'il y a eu séroconversion (47).

Bien que la majorité de la population adulte soit infectée par EBV, la plupart ne développent pas de SEP. Une infection à Epstein-Barr Virus semble donc être un prérequis pour le déclenchement de la maladie mais n'est pas suffisant à expliquer ce risque. Malgré cette forte association entre EBV et SEP, les mécanismes par lesquels le virus contribuerait à déclencher la maladie ne sont pas encore précisément établis mais plusieurs pistes sont actuellement étudiées.

#### e) Théorie hygiéniste

Dans les autres hypothèses de facteurs de risque possibles, on retrouve la théorie hygiéniste. Celle-ci suppose qu'un agent infectieux acquis durant l'enfance jouerait un rôle protecteur vis-à-vis de maladies auto-immunes (SEP, polyarthrite rhumatoïde...) et que ce dernier deviendrait à l'inverse un facteur de risque s'il était contracté durant l'âge adulte. L'amélioration de l'hygiène ces dernières dizaines d'années et le fait de ne pas être exposé à certains pathogènes durant l'enfance pourrait expliquer les réactions importantes à des allergènes bénins plus tard dans la vie et donc l'augmentation de la fréquence des allergies et des maladies auto-immunes dans les pays développés et en voie de développement. L'incidence augmentée de la SEP dans les Antilles françaises pourrait ainsi s'expliquer non pas seulement par les phénomènes de migration, mais aussi par l'amélioration de l'hygiène et en particulier par l'éradication des affections à parasites intestinaux (48).

De plus, il semblerait que les patients SEP infectés par un parasite seraient moins sujets à la progression de la maladie que les patients SEP non infectés. Ils présentent en effet un nombre significativement plus faible de poussées et une progression du handicap moins importante (49).

Les parasites intestinaux, et notamment les helminthes qui sont ceux qui ont été étudiés, auraient donc un rôle dans l'immunorégulation et dans la pathogénie de la SEP.

#### f) Facteurs évitables

Dans les facteurs de risque suspectés dans la survenue de la SEP, on retrouve plusieurs facteurs dits « évitables », que l'homme pourrait donc éviter en améliorant ses habitudes et son mode de vie. Le tabac, que nous avons déjà développé plus haut, en fait notamment partie.

Le sel est un possible autre facteur de risque évitable. Son influence est déjà connue dans de nombreuses pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, a été dernièrement incriminé comme potentiel facteur déclencheur ou aggravant de maladies auto-immunes, dont la sclérose en plaques. En effet, le sel participerait à augmenter la libération de cytokines pro-inflammatoires, à augmenter également la différenciation de lymphocytes T en Th17, profil incriminé dans la pathogénèse de la maladie (voir plus loin). Il a été observé que les malades ayant un apport de sel trop élevé présentaient davantage de poussées ou de progression de la maladie que ceux avec une alimentation contenant moins de 2g de chlorure de sodium par jour. Cette activité plus forte de la maladie chez les malades ayant un régime hypersodé est retrouvé lors d'examen d'imagerie puisque puisque ces derniers ont un risque 3,4 fois plus important de développer des nouvelles lésions démyélinisantes et ont en moyenne 8 fois plus de lésions inflammatoires observées à l'IRM. Le sel participerait ainsi à l'évolution de la maladie en une forme plus sévère et de progression plus rapide en amplifiant les réponses pro-inflammatoires (50).

L'obésité et le manque d'activité physique seraient également un facteur de risque, un IMC élevé pendant l'enfance et l'adolescence étant associé à un risque de SEP augmenté (51).

Les habitudes alimentaires, le microbiote intestinal et le statut socioéconomique sont d'autres facteurs étudiés pour lesquels il est à ce jour encore difficile de conclure à un lien significatif.

La sclérose en plaques est donc une maladie complexe pour laquelle il est aujourd'hui largement acquis qu'elle se développe chez des sujets ayant une prédisposition génétique et après interaction avec des facteurs environnementaux. Les causes et mécanismes ne sont cependant pas encore tous élucidés précisément, même si de nombreuses pistes d'explications sont déjà avancées, et les études continuent à ce sujet.

## II. LA PATHOLOGIE

Décrite pour la première fois par Charcot en 1868, la sclérose en plaques est une maladie auto-immune qui affecte le système nerveux central. Elle se caractérise par des poussées inflammatoires où l'on observe une démyélinisation par plaques au sein de la substance blanche du SNC. Elle touche 1 personne sur 1000, concerne 2 millions de malades dans le monde et est la première cause de handicap sévère non traumatique chez le jeune adulte. La SEP se déclare à un âge moyen de 32 ans et est à prédominance féminine, avec un homme touché pour 3 femmes (52).

On retrouve dans cette maladie deux notions : les poussées et la progression. Les poussées se caractérisent par l'apparition brutale de signes cliniques et neurologiques qui pourront régresser partiellement ou totalement lors de phases de rémission ; ces signes durent au minimum 24 heures et sont présents en dehors de toute fièvre ou contexte infectieux. La progression signe quant à elle l'aggravation lente et continue de ces manifestations cliniques. L'évolution peut se faire selon deux modes, rémittente ou progressive, et donne ainsi lieu à une classification des différentes formes de SEP (53).

### A. Les différentes formes évolutives de la SEP

#### 1. Classification de 1996 selon Lublin et Reingold (54–56)

Cette première classification divise la maladie en plusieurs phénotypes cliniques, comme détaillé en Figure 4 :

##### - La forme rémittente-récurrente (SEP-RR)

La forme rémittente-récurrente de la maladie est la plus répandue puisqu'environ 85% des patients nouvellement diagnostiqués en sont atteints. Elle commence par une première poussée. Cette forme est caractérisée par des périodes de poussées définies par l'apparition de symptômes neurologiques connus ou nouveaux alternées avec des périodes où ces signes pourront disparaître en partie (SEP rémittente avec séquelles) ou en totalité (SCI avec récupération complète). Lors de ces phases de repos de la maladie, le handicap ne progresse pas.

##### - La forme secondairement progressive (SEP-SP)

La forme initialement par poussées, la SEP-RR, est la plupart du temps suivie d'une phase de progression secondaire. En effet, 50% des patients ayant été

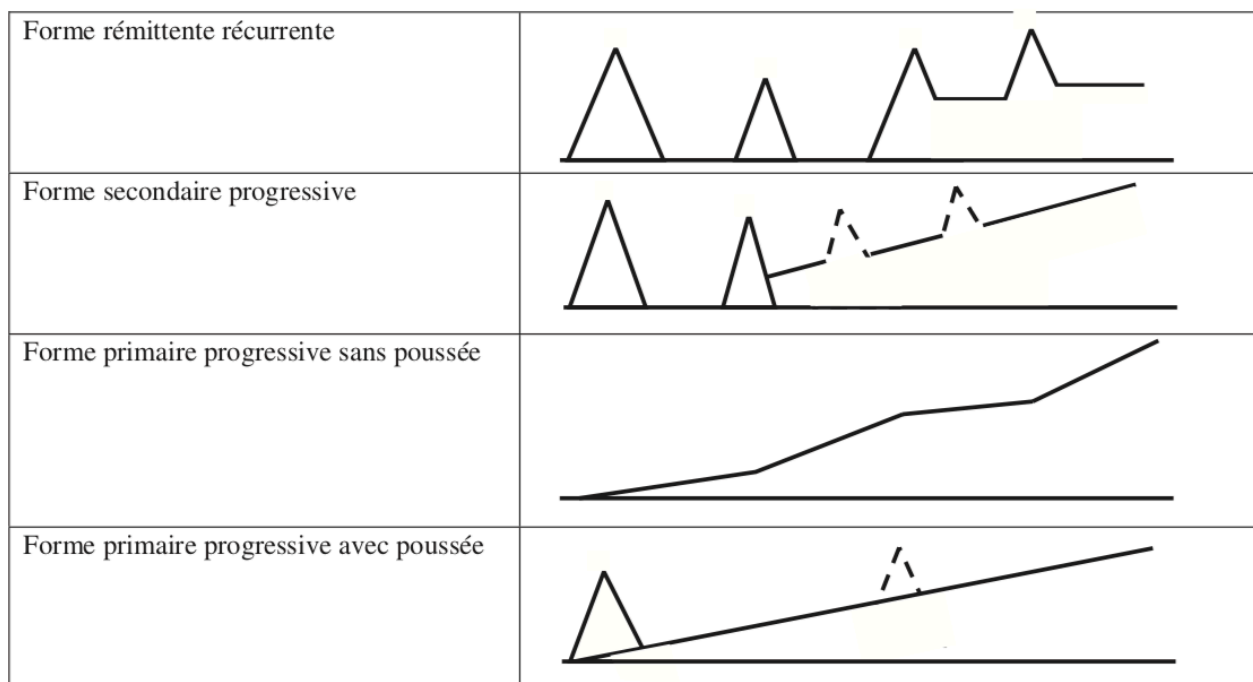
diagnostiqués avec une forme rémittente-récurrente voient leur maladie passer sur un mode secondairement progressif après dix ans d'évolution et 90% après 25 ans (57). La forme progressive se caractérise par une progression du handicap sur plus de 6 mois et cela en dehors de toute poussée. En moyenne, la conversion de la SEP-RR en SEP-SP a lieu 7 à 14 ans après le début de la maladie. Ce délai de conversion pourrait devenir plus long grâce aux nombreux progrès thérapeutiques effectués dernièrement. Cette forme de la maladie peut s'accompagner ou non de poussées.

- La forme primaire progressive sans poussées (SEP-PP)

Cette forme concerne 10 à 15% des patients. La progression de la maladie se fait d'emblée sur un mode lent et continu et peut comporter des périodes d'amélioration minimale ou non. La progression du handicap est constante.

- La forme rémittente progressive ou progressive à rechutes (SEP-PR)

De même que pour la SEP-PP, il existe dès le début une progression continue de la maladie mais avec des poussées surajoutées. Il peut exister ou non une récupération après les poussées, avec toutefois une aggravation lente et sans interruption entre ces poussées.



*Figure 4 Formes évolutives de SEP. Source : La sclérose en plaques - historique, épidémiologie et pathogénie par Gilles Defer, Marc Debouverie*



## 2. La nouvelle classification de Lublin (58)

Dernièrement, en 2013, la classification a été revue et est désormais présentée comme dans la Figure 5 : elle s'articule autour de deux phénotypes, la forme rémittente récurrente et la forme progressive. Ainsi, elle se base sur deux concepts : le fait que la maladie puisse être active cliniquement (épisodes de poussées) et/ou radiologiquement (survenue de nouvelles lésions neurologiques), et sur le fait qu'elle puisse être progressive (aggravation continue du handicap).

Dans cette dernière on considère ainsi deux types de SEP : récurrente-rémittente (qui contient le SCI) et progressive. La forme progressive, qu'elle soit primaire ou secondaire, comporte 4 sous types :

- Active avec progression : poussées et progression du handicap
- Active sans progression : poussées sans progression du handicap
- Non active avec progression : pas de poussées mais progression du handicap
- Stable : ni poussées ni progression du handicap.

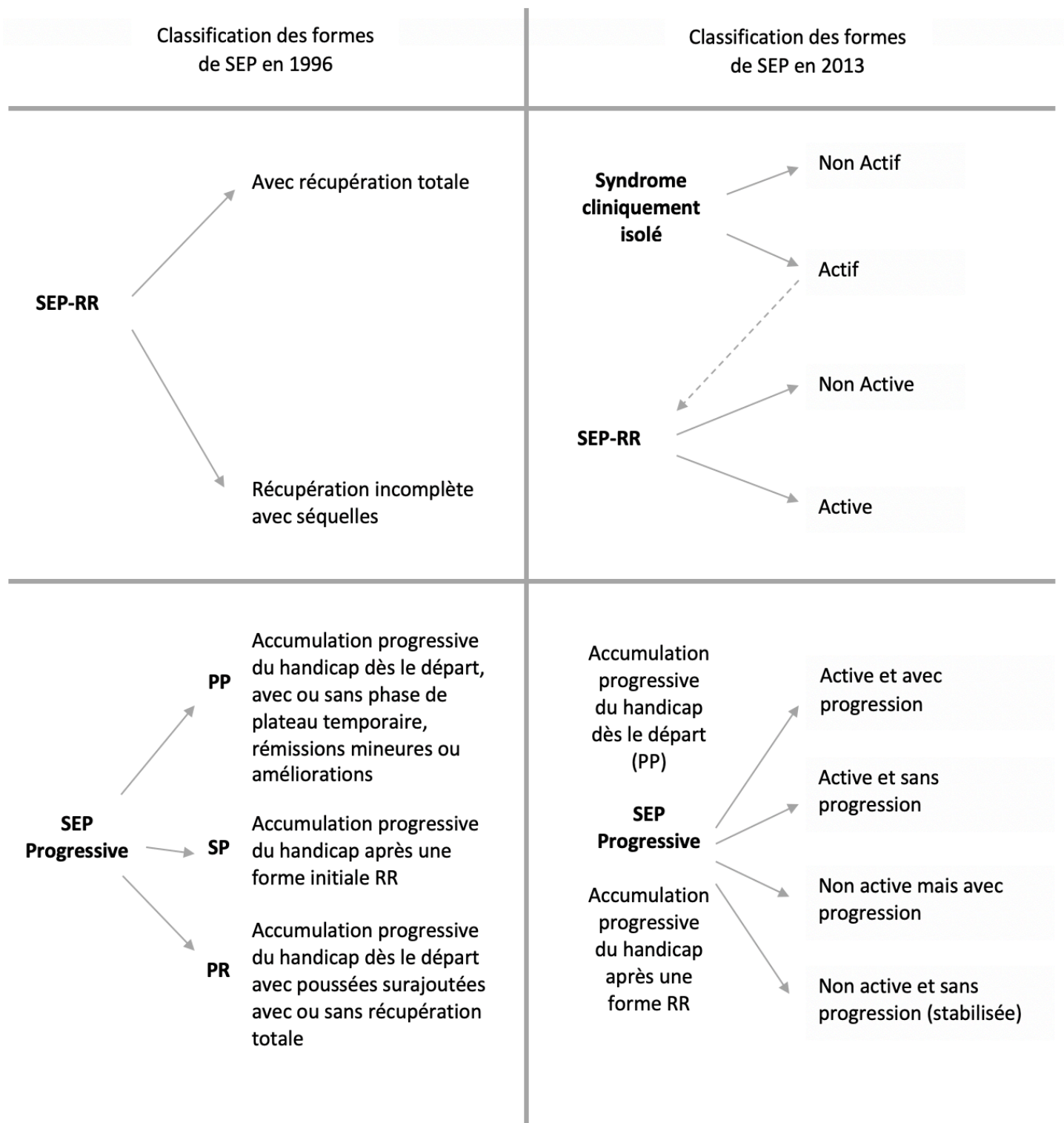


Figure 5 Comparaison des classifications de SEP : 1996 vs 2013

Adapté de : Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 15 juill 2014;83(3):278-86

## **B. Physiopathologie**

La sclérose en plaques se caractérise par : une inflammation, une démyélinisation, une prolifération des cellules gliales et des lésions axonales.

Une des composantes caractéristiques de la sclérose en plaques est la démyélinisation. Suite à un dérèglement du système immunitaire, des cellules se retournent contre la gaine de myéline et la détruisent. Suite à la démyélinisation, on observe des « plaques », c'est-à-dire des lésions focales, circonscrites et avec des limites nettes dans la substance blanche. La substance blanche, localisée dans le cerveau et la moelle épinière, est constituée d'axones et de tissus de soutien des cellules nerveuses, la névroglie, et a pour rôle d'assurer la bonne conduction des messages nerveux. Les plaques de démyélinisation sont réparties dans le SNC ce qui explique la diversité des signes cliniques selon leurs localisations. C'est cette démyélinisation qui aboutit, sur le long terme, à la dégénérescence axonale et donc au handicap.

Le processus de formation de ces plaques comporte 5 paramètres. Le premier est l'inflammation avec infiltration de cellules immunitaires. Les lymphocytes traversent la barrière hémato-encéphalique (BHE) par deux mécanismes : soit en passant entre deux cellules de la paroi des vaisseaux sanguins grâce à la destruction des jonctions serrées qui assurent normalement l'étanchéité entre deux compartiments tissulaires, soit en passant directement à travers les cellules de la BHE. Ensuite a lieu la démyélinisation suivie ou non d'une remyélinisation, une gliose astrocytaire et une atteinte de l'axone (59).

La destruction de la gaine de myéline se fait en plusieurs étapes (Figure 6) :

- Une démyélinisation primaire : la gaine de myéline est légèrement atteinte, la conduction nerveuse est altérée et la propagation de l'influx nerveux est ralentie, ce qui provoque des symptômes neurologiques typiquement retrouvés lors des poussées
- Une remyélinisation, complète ou non, avec perte oligodendrocytaire. Les oligodendrocytes sont des cellules du système nerveux présent dans les substances blanche et grise et qui assurent la protection des neurones par la formation de la gaine de myéline. Cette étape explique qu'un patient

puisse observer une récupération clinique partielle ou totale suite à une poussée.

- Démyélinisation plus sévère puis atteinte axonale ce qui provoque l'apparition de séquelles irréversibles.

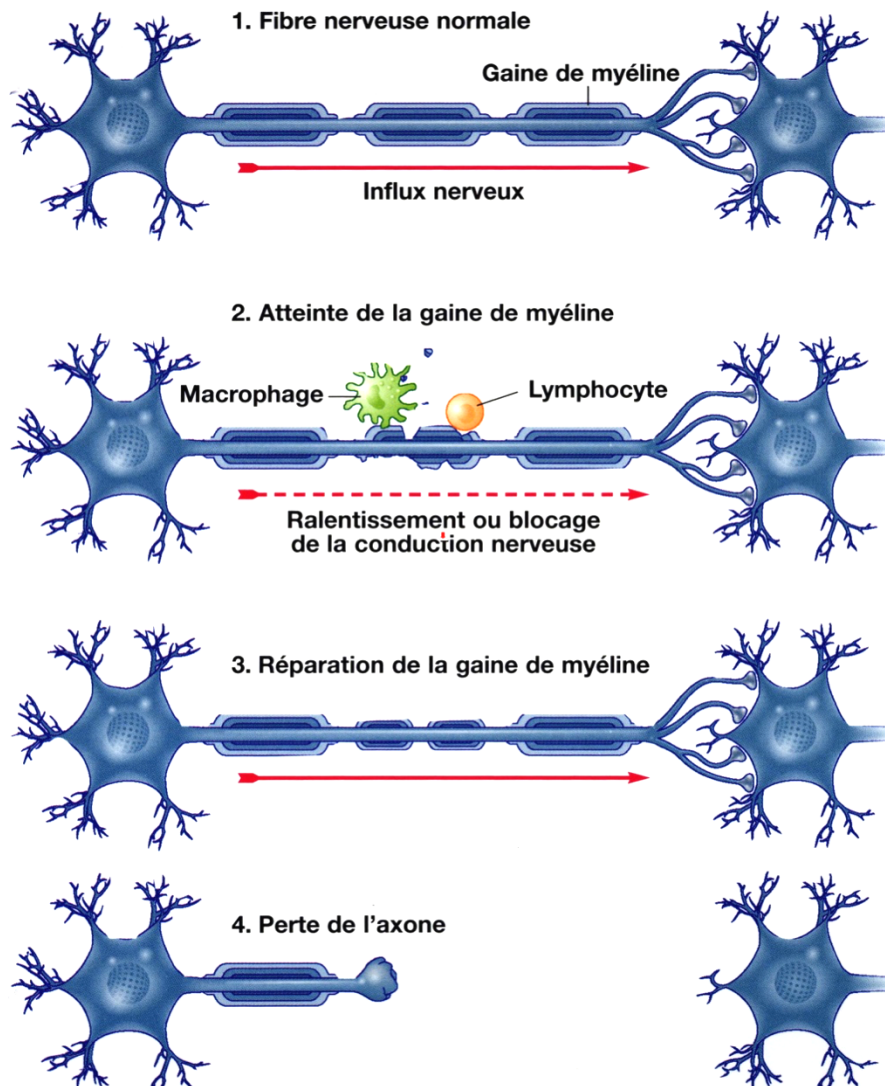


Figure 6 Le processus de démyélinisation

Source : Présentation sur la sclérose en plaques. 2004. Dr Jean-Philippe CAMDESSANCHE

En fonction des lésions focales et de l'infiltration des cellules immunitaires, on peut classer ces plaques de démyélinisation en plusieurs catégories en fonction de l'inflammation et de la démyélinisation (60) :

- Les lésions « actives » dites « hypercellulaires » pour lesquelles on retrouve des macrophages en quantité importante répartis sur toute la lésion avec des traces de peptides de myéline phagocytés. Les lésions actives sont subdivisées en quatre profils de démyélinisation : I et II suggérant une origine auto-immune et III et IV suggérant davantage une altération primitive des oligodendrocytes (61).
  - Type I : prédominance de lymphocytes T, macrophages et microglie activée, absence de complément et d'immunoglobulines
  - Type II : similaire au type I mais avec implication de l'immunité humorale
  - Type III : cellules inflammatoires peu nombreuses dont la répartition ne concorde pas avec les zones démyélinisées. Raréfaction des oligodendrocytes.
  - Type IV : similaire au type I mais avec une démyélinisation extensive. Raréfaction des oligodendrocytes.
- Les lésions « chroniques actives » à centre « hypocellulaire » inactif pour lesquelles on retrouve des macrophages seulement en bord de plaques
- Les lésions « chroniques inactives » qui sont anciennes et vides de macrophages, fortement démyélinisées avec perte axonale
- Les lésions « shadow plaques » sont des lésions entièrement remyélinisées pour lesquelles on observe cependant des différences de densité en myéline par rapport aux gaines intactes.

### **C. La SEP, une maladie en partie auto-immune**

Le sclérose en plaques est considérée comme une maladie auto-immune où le système immunitaire se dérègle et se dirige vers la gaine de myéline, ce qui entraîne l'apparition de plaques de démyélinisation et donc une altération de l'influx nerveux. En situation physiologique, le cerveau est protégé du système immunitaire puisqu'il est isolé par la barrière hémato-encéphalique. De nombreux arguments permettent d'affirmer l'implication du système immunitaire dans la maladie. Tout d'abord, au niveau histologique, on retrouve une infiltration de cellules immunitaires mononuclées (lymphocytes T CD4+ et CD8+ et lymphocytes B) et de cellules myéloïdes (monocytes, macrophages, cellules dendritiques) dans les lésions cérébrales et médullaires, due à un problème de perméabilité de la BHE (62).

Ensuite, au niveau génétique, on a constaté que la susceptibilité génétique se situe en particulier au niveau du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). De plus, on retrouve au niveau biologique une activation anormale du système immunitaire chez les patients SEP. Enfin, d'un point de vue thérapeutique, on constate que les traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs sont à ce jour les plus plus efficaces parmi l'arsenal thérapeutique disponible et donc par conséquent les plus utilisés.

### 1. L'Encéphalomyélite auto-immune expérimentale

Des arguments plaidant en ce sens viennent également du modèle animal de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), modèle qui reflète le mieux la pathogénèse. Celle-ci consiste à injecter à un animal, souvent chez un rongeur, soit des épitopes de myéline combinés ou non à un adjuvant activateur de l'immunité innée (EAE active), soit à transférer des lymphocytes T pré-activés spécifiquement contre ces peptides (EAE passive). Dans ce modèle expérimental, l'injection provoque des lésions neurologiques et des symptômes très proches de ceux observés chez les patients atteints de sclérose en plaques : infiltration de cellules immunitaires, démyélinisation, paralysies des membres postérieurs. Cette technique a permis d'avancer dans la compréhension des mécanismes de maladies auto-immunes notamment la SEP, et en particulier pour déterminer comment les cellules immunitaires pouvaient interagir avec le système nerveux et pour comprendre le rôle des différents acteurs cellulaires (63).

### 2. Implication de l'immunité innée

Dans l'immunité innée on retrouve des cellules immunitaires périphériques (cellules natural killer (NK), macrophages, neutrophiles et mastocytes) et la microglie au niveau central.

Les macrophages sont systématiquement retrouvés dans les lésions. De plus, une diminution en concentration périphérique en macrophages est associée à une diminution de l'expression clinique de l'EAE alors qu'à l'inverse, la progression de l'EAE est associée à une augmentation de l'infiltration de macrophages dans le SNC (64).

En ce qui concerne les cellules NK, leur implication reste controversée. D'une part il a été observé que bloquer l'infiltration des cellules NK au niveau du SNC

provoquait une exacerbation des symptômes dans les modèles EAE, mais sur d'autres observations on constate un rôle pro-inflammatoire de ces cellules par leur interaction avec les LT, les LB et les cellules présentatrices d'antigènes. D'autre part, les patients SEP-RR présentant une activité importante des cellules NK sont plus à risque de développer des lésions actives. Au niveau thérapeutique, l'acétate de glatiramère provoque une diminution de l'activité pro-inflammatoire des cellules NK par diminution de la production d'une cytokine, l'interféron  $\gamma$ , alors que le daclizumab provoque une augmentation d'une sous population de cellule NK dites régulatrices, les CD56<sup>bright</sup> (65,66).

Dans les modèles EAE, les neutrophiles se sont montrés des acteurs importants dans le recrutement des cellules immunitaires, dans la maturation des cellules dendritiques et dans l'initiation de la maladie (67). Il a été également démontré que les neutrophiles joueraient un rôle dans l'initiation de l'EAE et notamment en influençant la perméabilité de la BHE (68). Ces cellules restent cependant généralement absentes des lésions de SEP.

Les mastocytes ont été identifiés en bord des lésions actives chroniques de SEP en plusieurs régions du cerveau. Des analyses par PCR de ces lésions ont permis de confirmer que l'expression de certains gènes des mastocytes était augmentée (69). De plus, une enzyme caractéristique des mastocytes, la tryptase, libérée par ces derniers lors d'une réaction immunitaire ou allergique, est présente dans les LCR des patients et en particulier lors des poussées (70).

Les astrocytes et la microglie, en réponse à un stimulus, produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines (IL) IL-1, IL-6 et le TNF (facteur de nécrose tumorale). Par la génération de cytokines promotrices de l'inflammation, ces cellules participent donc à l'inflammation cérébrale. Des cellules microgliales activées sont présentes en quantité importante dans les lésions actives de SEP. Enfin, les astrocytes participent au recrutement de cellules de l'immunité adaptative telles que les lymphocytes Th17 qui jouent un rôle majeur dans la physiopathologie de la SEP (65), rôle que nous développerons plus tard dans cet écrit.

### 3. Implication de l'immunité adaptative

Les lymphocytes T sont depuis longtemps suspectés comme ayant un rôle majeur dans la physiopathologie de la maladie puisqu'on les retrouve au niveau des lésions de SEP, que ce soit dans le modèle animal ou bien chez les humains (71). Des lymphocytes T autoréactifs pénétreraient la BHE et déclencheraient un processus inflammatoire qui entrainerait l'apparition des plaques de démyélinisation. L'hypothèse la plus reconnue à ce jour pour expliquer l'apparition de ces cellules autoréactives au sein du SNC est qu'elles seraient activées en périphérie par réaction suite à une infection virale et mimétisme moléculaire, où il existerait une analogie de structure entre l'agent infectieux et des cellules du soi et par conséquent, une fois les cellules immunitaires sensibilisées à l'agent pathogène elles seraient capables de se retourner contre les antigènes des cellules du soi semblables. Ces cellules autoréactives exprimeraient ensuite des molécules d'adhésion, VLA-4 et LFA-1, qui se lieraient aux cellules endothéliales, ce qui leur permettrait de passer la BHE. Une fois la BHE traversée, les lymphocytes T rencontreraient à nouveau des antigènes auxquels ils sont sensibilisés ce qui initierait la cascade inflammatoire et déclencherait plusieurs mécanismes immunitaires (72).

Pour rappel, l'activation des lymphocytes T se fait en périphérie, dans les organes lymphoïdes secondaires. Les cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques) y interagissent avec les lymphocytes T naïfs par le biais des molécules du CMH qui vont présenter l'antigène qui sera reconnu ou non par le TCR, récepteur des lymphocytes T exprimé à leur surface. Les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> vont reconnaître les antigènes endogènes présentés par le CMH de classe I et ensuite donner les lymphocytes cytotoxiques. Les lymphocytes CD4<sup>+</sup> vont reconnaître les antigènes exogènes présentés par le CMH de classe II et suite à cette interaction, les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> vont être dits « activés » par plusieurs signaux et vont entrer en phase de prolifération et de différenciation selon l'influence de différents facteurs pour donner plusieurs sous types de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> : les Th1, Th2, Th9, Th17 et Th22.



### a) Implication des lymphocytes CD4+

L'implication des lymphocytes CD4+ dans la physiopathologie de la SEP varie selon le sous-type fonctionnel (Figure 7).

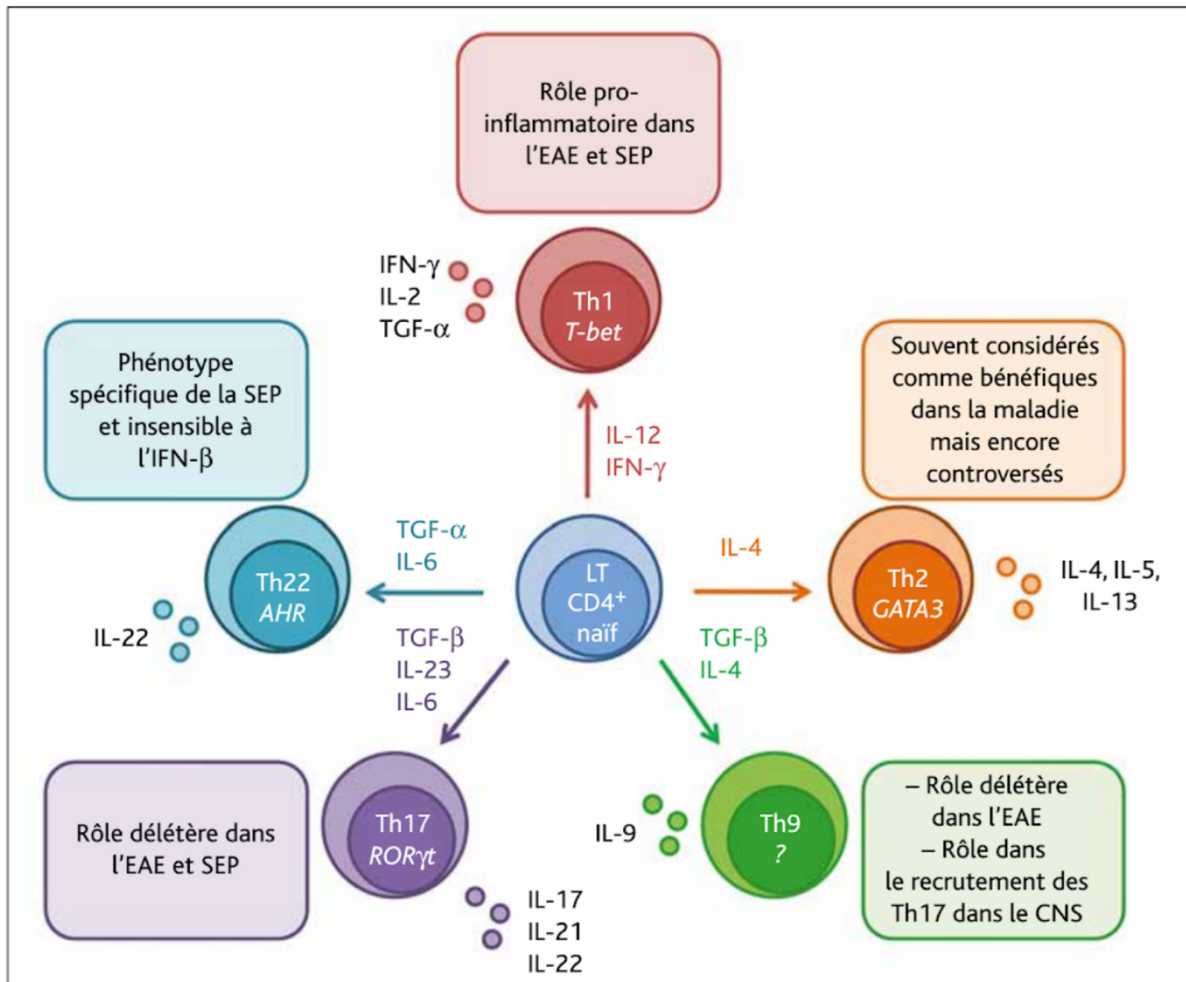


Figure 7 Différenciation des lymphocytes CD4+ en lymphocytes helper (Th) et implication dans la SEP

Source : Moreau T, Pasquier RD. La sclérose en plaques. John Libbey Eurotext; 2017. 300 p.

La première sous population de lymphocytes T à avoir été mise en cause dans la sclérose en plaques est celle des lymphocytes Th1. En effet, dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, suite à l'injection d'épitope de myéline, on retrouve la présence d'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) dans les lésions ce qui souligne l'implication des Th1. De plus, l'injection directe de lymphocytes CD4+ Th1 spécifiques de la myéline chez des souris non immunisées induit une EAE (73). L'administration d'interféron  $\gamma$  chez l'Homme exacerbe la maladie. Ce dernier serait un marqueur de la maladie puisque plus sa concentration dans le SNC et le LCR est

important plus l'activité de la maladie est forte. On observe cette corrélation positive entre taux sérique et activité de la maladie également avec l'interleukine-12 (IL-12) (74,75).

Par la suite, certaines observations suggérèrent que les lymphocytes CD4<sup>+</sup> Th1 n'étaient probablement pas les seuls lymphocytes à être impliqués dans la maladie. Tout d'abord, les rongeurs déficients en IFN- $\gamma$  ou traités par anti-IFN- $\gamma$  ou déficients en sous-unité p35 de l'IL-12 ne sont pas résistants contre l'induction de l'EAE (76). Cependant, chez les rongeurs déficients en sous unité p40 qui est commune aux IL-12 et IL-23, ou bien traités par anti-IL-23, on observe une résistance au développement de la pathologie. Ces résultats suggèrent l'implication d'un autre sous type de lymphocytes CD4<sup>+</sup> : les Th17 (71). On retrouve dans le SNC des animaux en phase aiguë d'EAE une concentration importante de Th17 autoréactifs. En phase de rémission d'EAE, ces cellules ne sont plus présentes dans le SNC mais le sont toujours en forte quantité dans le système immunitaire périphérique. Chez l'Homme, on retrouve les lymphocytes Th17 à une fréquence significativement plus importante chez les patients SEP-RR en phase de poussées que chez les patients SEP-RR en rémission. De plus, l'incrimination de ces cellules est renforcée par le fait que les souris pour lesquelles le gène ROR $\gamma$ T (codant pour l'expression du facteur de transcription spécifique des Th17) a été désactivé ne sont pas sensibles à l'induction d'une EAE. L'IL-17, une des cytokines produites par les Th17, est une cytokine pro-inflammatoire. Elle agit sur un certain nombre de cellules chez l'Homme (cellules endothéliales, macrophages, fibroblastes, ostéoblastes et chondrocytes) et entraîne la sécrétion de nombreux facteurs responsables de l'inflammation. Il a également été démontré qu'il existe une corrélation positive entre un taux important en IL-17 et la sévérité de la maladie (77).

En ce qui concerne les autres lymphocytes « helper », les Th2 sont souvent considérés comme protecteurs et anti-inflammatoires : ils participent au contrôle et à la stimulation de la neurogénèse et à la survie des neurones fonctionnels. Ils seraient également des régulateurs de l'inflammation médiée par la microglie. Les Th9 et Th22 sont des nouvelles sous-populations caractérisées par les cytokines qu'ils produisent, respectivement l'IL-9 et l'IL-22. Ces dernières n'ont été que récemment étudiées et leurs rôles exacts ou bien leurs intérêts en thérapeutique restent encore à déterminer (78).

Ainsi, la sclérose en plaques serait une maladie auto-immune médiée principalement par les lymphocytes T CD4+ Th1/Th17 et non pas seulement par une sous population lymphocytes Th1 comme les scientifiques le pensaient auparavant. Leurs rôles précis ne sont pas encore connus à ce jour. Le fait que les essais de traitements comprenant des anticorps monoclonaux dirigés contre les lymphocytes CD4+ chez les patients SEP-RR soient un échec suggère qu'il existe d'autres cellules impliquées dans la physiopathologie de la maladie.

b) Lymphocytes T CD8+

Les cellules retrouvées au niveau des lésions cérébrales récentes sont des macrophages, des lymphocytes T CD4+ mais aussi CD8+. Chez l'Homme, les lymphocytes T CD8+ sont retrouvés en plus forte quantité que les CD4+ au niveau de ces lésions. Les CD8+ ayant infiltré le système nerveux central suivent un profil oligoclonal (ils sont tous identiques sur le plan génétique) et sont retrouvés dans différents endroits du cerveau ce qui suggère une sélection antigène-dépendante. En analysant le LCR des patients atteints de SEP, on y retrouve une forte concentration en lymphocytes CD8+ effecteurs mémoires (79). Le taux de granzymes (enzymes des LT cytotoxiques utilisées pour lyser leurs cibles) était également augmenté dans le LCR des patients SEP-RR comparé à la population témoin (80). De plus, en périphérie de ces lésions on observe une interaction entre lymphocytes CD8+ et des cellules présentatrices d'antigène. La reconnaissance des LT CD8+ est conditionnée par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (CMH-I). En effet, l'expression du CMH-I à la surface cellulaire est requise pour permettre la présentation et la reconnaissance des antigènes par ces lymphocytes, et ainsi permettre leur activation. Le CMH-I est exprimé de façon permanente par les macrophages, les cellules endothéliales et la microglie. Cependant, en fonction de la sévérité de la maladie et de l'importance des lésions, on retrouve une expression du CMH-I augmentée sur les oligodendrocytes, les astrocytes, les neurones et axones. Cela indique que, dans un contexte inflammatoire, toutes les cellules nerveuses expriment le CMH-I. Ainsi, ces cellules capables d'exprimer les molécules du CMH de classe I peuvent donc être reconnues comme des cibles par les lymphocytes CD8+ qui vont alors libérer leurs enzymes cytotoxiques (81). On ne connaît pas à ce jour les antigènes reconnus au niveau cérébral par les lymphocytes CD8+. De plus, on observe une relation positive entre le nombre de LT CD8+ et la sévérité de

l'atteinte axonale, responsable du degré de handicap, relation que l'on ne retrouve pas avec les lymphocytes totaux (82). Ce sont autant de données qui renforcent l'idée que les lymphocytes CD8+ jouent un rôle dans le développement de la sclérose en plaques.

c) Les lymphocytes B et les anticorps

Un des premiers arguments qui existe en faveur d'une implication des lymphocytes B dans la pathogénèse de la SEP est le fait que l'on retrouve au sein du LCR de plus de 95% des patients atteints, des bandes oligoclonales d'immunoglobulines, ce qui signe une réponse immunitaire humorale. Ces bandes oligoclonales ne sont pas retrouvées dans le sérum des patients et seraient produites localement par les lymphocytes B présents dans le LCR (83). Leur présence chez des personnes exprimant un syndrome clinique isolé serait un facteur prédictif et permettrait de déterminer précocement quels patients ont un risque élevé de voir le SCI évoluer en sclérose en plaques (84). De plus, Les lymphocytes B sont détectés dans les lésions de SEP et cela dès les premiers symptômes de la maladie (83). Les lésions de type II sont médiées par les anticorps et on y retrouve une forte concentration en immunoglobulines dirigées contre la myéline ainsi qu'une activation du complément qui va donc jouer un rôle important dans l'induction de lésions tissulaires (61).

Malgré les recherches, les cibles exactes des anticorps ne sont pas encore déterminées et on en suspecte un certain nombre.

Un autre argument fort renforce aussi l'hypothèse d'un rôle important des lymphocytes B et des anticorps : les bénéfices apportés par la plasmaphérèse. En effet, lors de poussées récalcitrantes aux traitements par corticothérapie, le fait d'épurer le sang de ses molécules à haut poids moléculaire (anticorps, cytokines, médiateurs de l'inflammation...) permet d'obtenir de bons résultats, en particulier chez les patients présentant des lésions de type II (83).

Enfin, le fait que les nouveaux traitements dirigés contre les LB (Rituximab, Ocrelizumab) apportent des résultats concrets participe également à démontrer leur rôle dans la physiopathologie de la SEP.

### **III. ASPECTS CLINIQUES**

#### **A. Les premières manifestations cliniques**

Les symptômes cliniques de la sclérose en plaques varient d'un individu à un autre, il n'existe pas un schéma commun à l'ensemble des patients puisque l'expression de la maladie dépend de la zone du système nerveux atteinte. L'atteinte de la gaine de myéline peut survenir dans de nombreuses aires cérébrales ou spinales. La localisation de cette atteinte conditionne les manifestations cliniques qui seront donc différentes selon les patients. La symptomatologie de la SEP regroupe des signes évocateurs (troubles visuels, de l'équilibre, du langage...) et d'autres signes généraux moins visibles ou moins spécifiques (fatigue, troubles dépressifs, anxiété...). Dans la moitié des cas, le début est polysymptomatique.

Malgré la grande diversité des tableaux cliniques que l'on peut retrouver dans la SEP, la poussée correspond à une définition précise : il s'agit de l'apparition aiguë et rapide ou de l'aggravation d'un ou plusieurs symptômes, en dehors de tout épisode fébrile et sur plus de 24 heures.

##### **- Les névrites optiques**

Toutes les névrites optiques inflammatoires (NOI) ne sont pas liées à la sclérose en plaques, mais dans 25% des cas ce symptôme est le premier révélateur de la maladie. 75% des patients SEP présenteront une NOI au cours de leur vie. Au niveau clinique, on observe une baisse de l'acuité visuelle (BAV) rapide et progressive, unilatérale et douloureuse lors des mouvements oculaires. La baisse d'acuité visuelle et la douleur sont toutes deux d'intensité variable. Les NOI dans la SEP sont dues à une atteinte de la gaine de myéline du nerf optique. Le pronostic dépend de la BAV initiale mais de façon générale, la récupération visuelle est bonne et se fait en quelques semaines et la douleur disparaît en quelques jours. L'absence de récupération doit faire questionner le diagnostic de poussée de SEP et envisager des causes autres.

##### **- Myélites**

Lors d'un syndrome clinique isolé, c'est-à-dire lors d'une première poussée, une atteinte médullaire est retrouvée dans 25 à 30% des cas. Lors de myélites

aiguës (inflammation de la moelle épinière provoquant un blocage du passage de l'influx nerveux), on peut observer :

- Des troubles moteurs : paralysie, baisse de la force musculaire d'un membre ou plusieurs membres
- Des troubles sensitifs : fourmillements, engourdissement, brûlure ou anesthésie d'une partie d'un membre
- Des troubles sphinctériens.

Le signe de Lhermitte (sensation de décharge électrique parcourant le dos et les jambes lors de la flexion de la colonne cervicale) est fréquemment évocateur d'une SEP. Une atteinte motrice légère des membres inférieurs s'installe en quelques heures à quelques jours, souvent associée à des troubles sensitifs tels que des paresthésies. En cas de myélite aiguë transverse, une parapésie s'installe très rapidement. Ce dernier cas est cependant rarement retrouvé dans les SEP et la majeure partie du temps les symptômes restent modérés.

- Atteinte du tronc cérébral et du cervelet

Il s'agit le plus souvent d'atteintes oculomotrices : elles sont fréquentes au cours de la SEP et se caractérisent la plupart du temps par une diplopie (perception de deux images pour un seul objet). Au cours de la maladie, 50% des patients en présenteront une (85). Une ataxie cérébelleuse est rencontrée dans plus de 10% des cas dans la phase initiale de la maladie, il s'agit d'une atteinte du cervelet provoquant une incoordination des mouvements volontaires avec une force musculaire conservée. On peut également retrouver d'autres symptômes, signes d'une atteinte vestibulaire, peu fréquents au cours des poussées : une surdité unilatérale, des vertiges, des déséquilibres.

Les premières manifestations cliniques de la forme rémittente peuvent donc être assez variées, celles de la forme primaire progressive sont plus homogènes : on retrouve essentiellement des troubles de la marche. Ces troubles peuvent être en lien avec une faiblesse des membres inférieurs causée par l'atteinte de la moelle épinière (85% des patients) ou liés à une ataxie progressive (troubles de l'équilibre). Que ce soit la forme rémittente ou progressive, d'autres manifestations cliniques vont être retrouvées : troubles de la motricité, troubles vésico-sphinctériens, troubles cognitifs, douleurs...

## **B. Troubles de la motricité et atteinte pyramidale (86)**

L'atteinte pyramidale est très fréquente dans la sclérose en plaques, 80% des patients présenteront des symptômes au cours de la maladie et l'atteinte est constante dans les SEP-PP évoluées et les SEP-RR à séquelles. La voie pyramidale, aussi appelée voie cortico-spinale, permet de transmettre les informations nerveuses du SNC jusqu'à la moelle épinière, son dysfonctionnement entraînant donc un déficit moteur. Le déficit moteur commence typiquement par l'apparition d'une fatigue à la marche après quelques minutes, aboutissant à une douleur ou faiblesse musculaire nécessitant l'arrêt de l'effort. Cette faiblesse peut prédominer sur un des deux membres inférieurs mais son évolution bilatérale pourra aboutir, à terme, à une atteinte des quatre membres avec diminution de la capacité de contraction des muscles.

Cette atteinte pyramidale apparaît de façon lente et insidieuse dans les SEP progressives. Dans les SEP-RR, chaque poussée pourra laisser des séquelles motrices qui s'aggraveront après chaque nouvel épisode.

## **C. Troubles sphinctériens et sexuels (87,88)**

Les troubles vésicosphinctériens sont une des causes pouvant faire de la sclérose en plaques une maladie handicapante par leur retentissement psychologique sur les activités sociales, professionnelles ou affectives. Ils sont répandus puisque 75% des patients y seront confrontés à différentes intensités. Parmi ces troubles on retrouve :

- La miction impérieuse (85 %)
- La pollakiurie (élévation anormale du nombre de mictions quotidiennes) (82 %)
- L'incontinence urinaire (63 %)
- La dysurie (difficulté à l'évacuation de l'urine) (49 %)
- L'interruption du débit (43 %)
- Une sensation de miction incomplète (34 %)
- L'énurésie (14 %)

Le schéma le plus fréquemment retrouvé est le syndrome clinique d'hyperactivité vésicale. On y retrouve une envie d'uriner impossible à différer (miction impérieuse), une pollakiurie (fréquence de miction diurne supérieure à 8) et

parfois une incontinence urinaire. Par ailleurs, on peut retrouver une dysurie (difficulté à uriner) et des symptômes obstructifs pouvant causer des mictions incomplètes. Cependant, un patient sur deux présentera une association de ces deux types de syndromes, ce qui explique le fait que ces malades soient des sujets à risque d'infection urinaire.

Une constipation dans 51% des cas et une incontinence fécale dans 29% peuvent également survenir chez les patients.

Enfin, des troubles sexuels sont rencontrés chez 82% des hommes (troubles de l'érection) et 52% des femmes (diminution de la libido, réduction de la lubrification vaginale, dysorgasmie). Ces symptômes sont provoqués par une atteinte spinale mais le facteur psychologique joue également un rôle important.

#### **D. Le handicap « invisible »**

##### **- La fatigue (89,90)**

Une des plaintes revenant le plus fréquemment chez les individus atteints est la fatigue. Elle est définie comme « une perte subjective d'énergie physique et/ou mentale qui est perçue par l'individu ou les personnes la prenant en charge comme interférant avec ses activités habituelles et souhaitées ». C'est un symptôme subjectif qui est rencontré dans de nombreuses pathologies, dont la sclérose en plaques.

En effet, elle toucherait 50 à 70% des malades. Jusqu'à 55% des patients considèrent la fatigue comme un des symptômes les plus sévères de la maladie (91). Difficile à évaluer, elle possède des caractéristiques à la fois physiques et psychologiques mais ses mécanismes physiopathologiques ne sont à ce jour pas encore précisément déterminés. Elle peut entraîner un arrêt de l'activité professionnelle et avoir un retentissement sur les interactions sociales et relationnelles, d'où l'importance de prendre ce symptôme en considération.

##### **- La douleur**

La douleur est définie, selon l'association internationale pour l'étude de la douleur, comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes ».



La prise en considération de la douleur dans la sclérose en plaques reste assez récente puisque cette maladie fut longtemps considérée comme peu ou pas douloureuse, elle n'est d'ailleurs pas répertoriée dans les échelles d'évaluation de la SEP telles que l'EDSS. Pourtant, dans une méta-analyse récente, la prévalence de la douleur a été évaluée à 63%, ce qui en fait un symptôme fréquent (92).

Les douleurs ressenties par les malades peuvent être très différentes selon le patient, voire même pour un même patient en fonction du moment donné. L'ensemble des douleurs que l'on peut retrouver sont répertoriées dans le tableau suivant (Tableau 1) :

Tableau 1 Principaux tableaux douloureux rencontrés dans le SEP

*Sclérose en plaques : du symptôme à la vie quotidienne – le livre blanc du GERHSEP. Distribué par les laboratoires SERONO*

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p><b>Syndromes paroxystiques</b></p> <p><i>(quelques secondes ou minutes)</i></p>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Douleurs symptômes</b></li> <br/> <li>• <b>Douleurs iatrogènes</b></li> </ul>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Névralgie du V (<i>visage</i>)</li> <li>• Signe de Lhermitte (<i>décharges électriques du tronc et des membres</i>)</li> <li>• Douleurs paroxystiques des membres</li> <li>• Crises toniques douloureuses</li> <br/> <li>• Ponctions lombaire et veineuses</li> <li>• Interféron</li> </ul>                                |
| <p><b>Syndromes aigus et subaigus</b></p> <p><i>(quelques jours à quelques semaines)</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Poussées</b></li> <br/> <li>• <b>Douleurs secondaires aux déficiences</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Névrite optique</li> <li>• Douleur pseudo-radiculaire (<i>ex : sciatalgie</i>)</li> <br/> <li>• Contractures spastiques</li> <li>• Vessies neurogène</li> <li>• Distensions coliques</li> <li>• Paralysies positionnelles</li> <li>• Tassements vertébraux (<i>immobilité, corticoïdes</i>)</li> <li>• Escarres</li> </ul> |
| <p><b>Syndromes chroniques</b></p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Intrication des composantes neurogènes, mécaniques et psychogènes</b></li> </ul>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysesthésies douloureuses</li> <li>• Rachialgies</li> <li>• Céphalées</li> <li>• Contractures spastiques</li> <li>• Douleurs viscérales</li> </ul>   |

## **E. Troubles cognitifs**

Les troubles cognitifs sont fréquents chez les malades de sclérose en plaques puisqu'ils toucheraient 40 à 60% des patients (93). Les déficiences concernent la plupart du temps la mémoire, l'attention, la vitesse de traitement de l'information et les capacités visio-spatiales (94). Ils peuvent être présents dès le début de la maladie et leur fréquence augmente selon la pathologie : peu fréquents dans les SCI, ils le sont plus dans les SEP rémittentes et encore davantage dans les formes progressives (95). Dans l'étude AQUISEP, il a été conclu que les troubles cognitifs touchaient 50% des patients SEP-RR après leur deuxième épisode de poussée, ce qui en fait un symptôme précoce. La sévérité de l'atteinte dépendait de l'extension des lésions cérébrales (96). L'atteinte est plus fréquente et plus sévère chez les patients SEP-SP que chez les SEP-RR, et elle est aussi plus fréquente dans les SEP-PP que dans les SEP-RR de même ancienneté (97).

Parmi les déficiences citées précédemment, l'atteinte la plus fréquente et sévère, quel que soit la forme clinique de sclérose en plaques, concerne la vitesse de traitement de l'information (96).

## **F. Troubles de l'humeur et psychologiques**

Les troubles psychologiques chez les patients atteints de sclérose en plaques sont fréquents et peuvent apparaître relativement tôt. A l'image des autres symptômes, ils ont un fort retentissement sur la qualité de vie des malades. Ils sont également considérés comme un facteur de risque de la maladie, d'où la nécessité de les évaluer et de les prendre en charge. La proportion de ce trouble qui est physiologiquement causée par la maladie et les lésions cérébrales reste difficile à établir, puisqu'ils peuvent aussi être secondaires à une réaction psychologique face au diagnostic et aux autres troubles (troubles cognitifs, troubles vésicosphinctériens et sexuels, fatigue, douleurs...).

### **- La dépression (95,98,99)**

La dépression peut être détectée à tous les stades de la maladie et sa prévalence sur la vie entière est estimée à 50%. Son incidence annuelle est de 20% et son apparition est précoce puisqu'elle est retrouvée chez 30% des patients dans les 2 ans suivant le diagnostic.

Elle est diagnostiquée à partir des critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV). Le tableau clinique de la dépression dans la sclérose en plaques reste classique. Il se manifeste par une tristesse, un ralentissement, un émoussement affectif avec retrait et perte de motivation. Sa sévérité reste cependant, dans la plupart des cas, légère à modérée. Elle influe sur les autres symptômes tels que les troubles cognitifs ou la fatigue. Les principaux facteurs de risque de dépression sont le stress, les stratégies d'évitement (stratégies de défense élaborées pour éviter d'être confronté à une situation redoutée), les poussées (risque doublé de survenue d'un épisode dépressif) et la fatigue.

Comme pour l'ensemble des troubles psychologiques dans le cadre de la maladie, il est difficile de savoir si elle est due à l'atteinte inflammatoire ou si elle n'est que consécutive à la pathologie et ses répercussions. La dépression est deux fois plus fréquente chez les malades SEP que dans les autres maladies chroniques et le taux de suicide est également deux fois plus élevé. Elle est également plus fréquente dans les SEP avec atteinte cérébrale plutôt que lorsque l'atteinte est médullaire.

Cependant, aucune conclusion formelle n'a été tirée sur une corrélation entre la charge lésionnelle et la dépression.

- L'anxiété (95,100,101)

Elle est également fréquente puisque sa prévalence est de 25 à 40%, soit près de trois fois plus que dans le reste de la population. Le risque d'apparition d'une anxiété est au plus fort pendant la période suivant l'annonce du diagnostic. Elle représente un symptôme invalidant et associée à la dépression, elle renforce les idées suicidaires.

Selon la définition du DSM-IV, les symptômes peuvent inclure des signes d'anxiété généralisée, des attaques de panique, de l'obsession ou des convulsions.

Comme pour la dépression, ces signes ne sont pas spécifiques de la maladie. Le genre est un facteur de risque puisque l'anxiété est davantage retrouvée chez les individus de sexe féminin, elle est cependant indépendante de l'âge, du statut professionnel, l'ancienneté de la maladie ou l'atteinte cognitive.

- L'hyper-expressivité émotionnelle (95,102)

Il s'agit d'une perte du contrôle émotionnel. Sa prévalence serait de 30% et elle serait observable aux stades précoces de la maladie. Il s'agit d'une part d'une labilité émotionnelle : le malade exprime des changements rapides, répétés et spontanés de son état affectif ; et d'autre part d'une incontinence affective : émergence brusque et non maîtrisée d'un affect inadapté dans sa durée et son intensité. Le patient lui-même peut se plaindre de cette perte de contrôle émotionnel.

- Autres troubles moins fréquents (95,103)

Les troubles bipolaires seraient retrouvés dans moins de 10% des cas mais leur relation avec la SEP reste controversée. Ils sont cependant deux fois plus fréquents chez les patients SEP que dans la population générale. Ils appartiennent aux troubles de l'humeur, au même titre que la dépression, et sont caractérisés par des épisodes dépressifs et maniaques ou hypomaniaques.

L'euphorie pathologique est une modification permanente de l'humeur qui se manifeste par une gaieté, un optimisme, de façon permanente et stable sans que cela ne soit justifié. Cette euphorie est toujours associée aux troubles cognitifs et est due à l'atteinte neurologique sous-cortico-frontale. Elle est irréversible.

Le rire et pleurs spasmodiques possèdent également une étiologie neurologique. Dû à une atteinte pseudo-bulbaire, présent chez 7 à 10% des malades évoluant depuis plus de 10 ans, ce syndrome se manifeste par une alternance entre rires et pleurs, sans que ces expressions ne soient corrélées aux émotions internes ou à l'humeur du moment, incontrôlables dans leur déclenchement, leur intensité et leur durée. Ils sont aussi corrélés à l'atteinte cognitive, et sont plus fréquents dans les formes primaires progressives ou chez les patients où le handicap fonctionnel est sévère.

## **IV. DIAGNOSTIC ET EVALUATION**

A ce jour, il n'existe aucun test biologique permettant d'affirmer le diagnostic de sclérose en plaques. Ce dernier repose sur l'IRM et sur un faisceau d'arguments se basant sur quatre notions principales (104) :

- Dissémination des symptômes et/ou des lésions dans le temps c'est-à-dire la dissémination temporelle (DIT) : succession d'épisodes neurologiques (correspondant aux poussées) dans le temps, mis en évidence cliniquement ou par IRM
- Dissémination des symptômes et/ou des lésions dans l'espace c'est-à-dire la dissémination spatiale (DIS) : atteintes de plusieurs zones distinctes du SNC, mises en évidence cliniquement ou par IRM
- Inflammation du liquide cérébro-spinal
- Absence de meilleure explication.

Aucun de ces arguments pris séparément n'a assez de poids pour définir qu'il s'agit d'une SEP, ils ne sont pas spécifiques de cette maladie et c'est leur combinaison qui oriente le diagnostic. En plus de ces 4 critères, l'âge d'apparition est aussi un élément à prendre en compte : dans 70% des cas, le sujet touché est jeune, entre 20 et 40 ans. Avant 10 ans et après 59 ans, une ponction lombaire sera systématiquement réalisée.

### **A. Le syndrome cliniquement isolé (105)**

Le syndrome cliniquement isolé est un premier épisode de démyélinisation d'origine inflammatoire touchant le système nerveux pour lequel il n'existe aucun antécédent, il peut correspondre soit à une atteinte monofocale (une seule lésion), soit moins fréquemment à une atteinte multifocale. La forme de sclérose en plaques la plus répandue est la SEP-RR et dans 85% des cas, l'entrée dans la maladie se fait par un SCI. Il peut impliquer les nerfs optiques, le tronc cérébral, le cervelet, la moelle épinière ou les hémisphères cérébraux.

Il n'est pas possible de distinguer de façon certaine les SCI inauguraux pour lesquels on observera une conversion en SEP, des SCI qui ne seront jamais suivis d'autres épisodes cliniques, mais des facteurs prédictifs peuvent cependant aider. L'enjeu est de pouvoir repérer les cas de sclérose en plaques le plus tôt possible pour pouvoir débiter un traitement de fond rapidement et ainsi retarder l'évolution de

la maladie et du handicap, les premières années déterminant la future progression de la SEP.

## B. Les critères diagnostiques

Les critères diagnostics retenus par consensus sont ceux de McDonald, revus en 2017, et sont répertoriés dans le tableau suivant (106) (Tableau 2) :

*Tableau 2 Critères de McDonald, version revue de 2017*

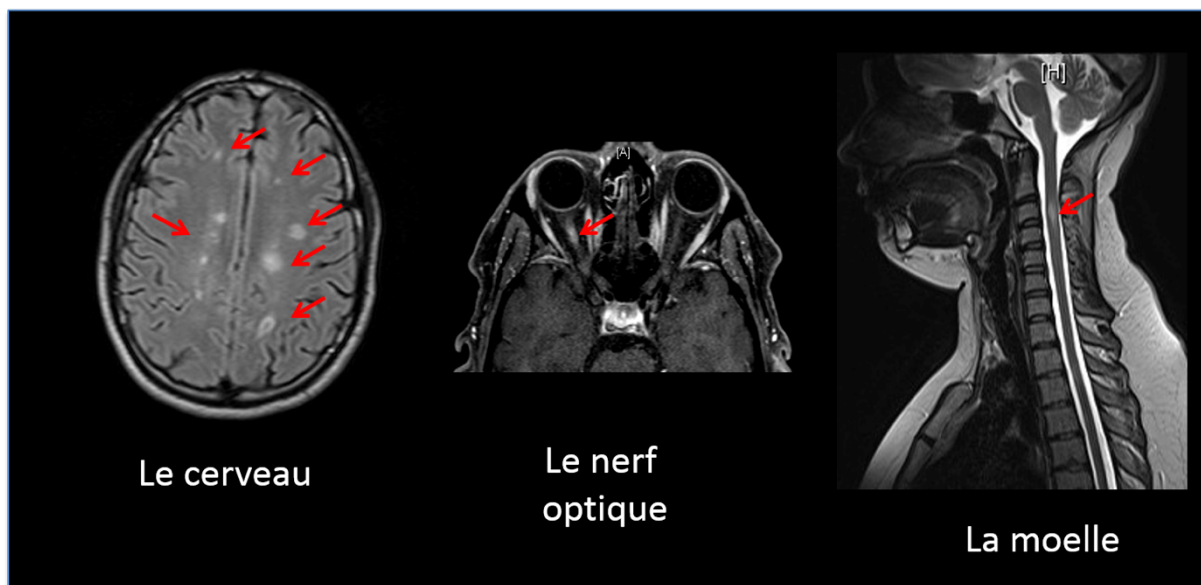
| Présentation clinique  | Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP  |
|--|--|
| ≥ 2 poussées cliniques et preuve clinique objective de ≥ 2 lésions | Aucune, les données cliniques seules suffisent   |
| ≥ 2 poussées cliniques et preuve clinique objective d'une lésion   | DIS démontrée<br>- par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC<br><br>Ou<br>- par IRM  |
| 1 poussée clinique et preuve clinique objective de ≥ 2 lésions     | DIT démontrée<br>- par une nouvelle poussée clinique<br><br>Ou<br>- par IRM<br><br>Ou<br>- par mise en évidence de bandes oligoclonales (BOC) spécifiques du LCR                                 |
| 1 poussée clinique et preuve clinique objective d'une lésion       | - DIS démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM<br>- DIT démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU par BOC spécifiques du LCR |

En ce qui concerne la forme progressive primaire, les critères de McDonald apportent également des précisions et le diagnostic requiert dorénavant (107) :

- Une progression du handicap sur plus d'un an, que ce soit évalué dans le cadre d'un suivi médical ou de façon rétrospective
- Et deux sur trois des critères suivants :
  - o Plus d'une lésion T2 (T2 étant un type de séquence utilisé en IRM) dans au moins une des régions caractéristiques de la SEP suivantes : périventriculaire (autour des ventricules), corticale (dans le cortex, substance grise périphérique des hémisphères cérébraux), sous-tentorial (cervelet et tronc cérébral)
  - o Plus de deux lésions T2 dans la moelle épinière
  - o La présence de bandes oligoclonales spécifiques dans le LCR

### C. Imagerie diagnostique (108–111)

La sclérose en plaques est une maladie chronique où l'on observe, dans le système nerveux central exclusivement, une inflammation avec apparition de plaques démyélinisantes multifocales dans la substance blanche et la substance grise. Ces plaques sont visibles à l'IRM comme c'est par exemple le cas sur l'image suivante (obtenue sur le site du Centre de Ressources et de Compétences sur le SEP de Marseille) :



Le développement de l'imagerie médicale a permis d'apporter une aide pour étoffer les diagnostics, même si les lésions observées par IRM ne sont jamais

spécifiques d'une SEP et doivent toujours être interprétées en fonction du contexte clinique.

Les premiers critères IRM ont été proposés en 1997 par Barkhof. Ces critères sont basés sur la localisation des lésions situées dans différentes zones de la substance blanche (périventriculaire, juxta-corticale ou sous-tentorielle), leur nombre et la présence de lésions actives prenant le contraste, c'est-à-dire les lésions récentes (moins de 3 mois) qui apparaissent rehaussées après injection de gadolinium. Pour définir le diagnostic de SEP, la mise en évidence d'une dissémination spatiale et temporelle est nécessaire, soit par rapport à la clinique ou bien grâce à l'imagerie médicale. Selon Barkhof, la dissémination spatiale peut être retenue si 3 des 4 critères suivant sont retrouvés :

- Au moins neuf lésions hyperintenses en T2 ou une lésion prenant le contraste
- Une lésion infratentorielle
- Une lésion juxtacorticale
- 3 lésions périventriculaires.

Ces critères de dissémination spatiale ont été revus et simplifiés en 2006 par Swanton et sont toujours d'actualité suite au consensus MAGNIMS : cette dernière pourra être retenue si on détecte une lésion en hypersignal T2 évocatrice dans au moins 2 des 4 localisations suivantes : juxtacorticale, périventriculaire, sous-tentorielle et médullaire.

La dissémination temporelle peut quant à elle être retenue si on observe l'apparition d'une nouvelle lésion T2 sur une IRM de contrôle après une IRM de référence faite un mois après l'épisode clinique, quel que soit le délai entre l'IRM de référence et l'IRM de contrôle et non plus après un délai de 3 mois. Elle peut être aussi retenue si on observe la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non.

Les poussées correspondent à des périodes où l'on peut observer, par IRM, de nouvelles lésions actives de démyélinisation au niveau du SNC. Ces lésions sont dues, comme vu précédemment, à une infiltration de cellules immunitaires de la périphérie vers le cerveau et la moelle épinière.



Les caractéristiques IRM des lésions sont peu spécifiques et si la situation clinique est atypique, il faut veiller à éliminer les autres diagnostics possibles avant de poser celui de sclérose en plaques.

#### **D. Marqueurs biologiques**

La physiopathologie de la SEP fait intervenir plusieurs types cellulaires, en périphérie et au niveau du SNC, impliqués dans l'immunité, dont l'activité peut être étudiée par analyse du liquide céphalo-rachidien et comparaison au sérum, grâce à la réalisation d'une ponction lombaire. Même si les arguments les plus reconnus dans le diagnostic de la SEP sont les disséminations spatio-temporelles, du fait de la grande sensibilité de l'IRM, les marqueurs biologiques peuvent venir étoffer le diagnostic lorsqu'il manque des critères requis par l'imagerie.

Le premier et principal biomarqueur de la sclérose en plaques reste la mise en évidence d'une inflammation locale du LCR, notamment par l'étude de la production d'immunoglobulines. En effet, la mise en évidence de bandes oligoclonales dans le LCR alors que celles-ci ne sont pas retrouvées dans le sérum signe une inflammation du système nerveux central médiée par les lymphocytes B locaux. Plus de 95% des malades SEP ont des bandes oligoclonales d'immunoglobulines retrouvées dans le LCR mais absentes du sérum. Une fois apparues, ces bandes persistent chez les individus quelle que soit l'évolution de la maladie ou le traitement reçu. Ce critère répond aux exigences de sensibilité et spécificité, ce qui en fait un critère important dans le diagnostic de la sclérose en plaques ou bien pour prédire, chez les patients ayant présentés un syndrome clinique isolé à haut risque de conversion en SEP cliniquement définie (112,113). En effet, chez les patients ayant présenté un SCI, la présence de ces bandes oligoclonales doublerait le risque de présenter une deuxième poussée dans les 50 mois (114). Ce critère reste le principal argument biologique dans le diagnostic positif et pronostic de la maladie.

D'autres biomarqueurs ont depuis été identifiés pour contribuer au diagnostic, mais aucun d'eux ne s'est avéré aussi spécifique que la mise en évidence d'une production intrathécale d'IgG. On peut citer :

- Les bandes oligoclonales IgM (les IgM étant une des 5 classes d'immunoglobulines, et celles retrouvées dans la réponse initiale contrairement aux IgG produits secondairement) : moins spécifiques que les

BOC-IgG, elles permettent cependant davantage de prédire l'évolution d'un SCI en SEP. Elles sont aussi associées à une plus forte progression du handicap (115–117)

- La réaction MRZ (*measles rubella zooster*) : une réaction MRZ correspond à une augmentation intrathécale des IgG dirigées contre au moins deux des trois virus neurotropes concernés (rougeole, rubéole, varicelle-zona). Cette réaction serait à ce jour le critère avec la plus haute spécificité (97%) pour poser un diagnostic de SEP (118)
- Les chaînes légères libres kappa : synthèse intrathécale augmentée chez les individus SEP par rapport à la population générale. Le ratio entre les chaînes légères libres lambda et kappa a une valeur pronostic pour la conversion d'un SCI en SEP (119)
- Protéines Chitinase 3-like : fortement exprimées par les astrocytes et les cellules microgliales présentant au niveau des plaques de la substance blanche. Son intérêt est surtout pronostique, et renseigne sur le stade la maladie (120)
- Neurofilament-light chain : témoin de l'atteinte neuronale, libérée dans le LCR puis le sang périphérique suite à une lésion axonale (121)
- *C-X-C motif chemokine 13* (CXCL13) : cytokine chimiotactique qui influe sur les lymphocytes B. Leur taux est augmenté chez les patients SEP par rapport aux témoins et diminue lorsque le traitement est efficace. Non spécifique de la SEP, mais peut servir à établir un pronostic (des taux élevés lors d'un premier épisode indique un fort risque de conversion en SEP) et à orienter la thérapie (122)
- CD27 soluble : marqueur des lymphocytes T activés, retrouvé dans le LCR. Sa concentration élevée lors d'un SCI est associée au risque de conversion en SEP et aux taux de poussées (123).

La sclérose en plaques étant une maladie sans marqueur spécifique, elle reste un diagnostic d'élimination. Il revient donc d'éliminer les autres pathologies ayant des cliniques semblables avant de poser le diagnostic. Les maladies les plus proches de la SEP qu'il convient de distinguer sont l'encéphalomyélite aiguë disséminée correspondant à une démyélinisation brutale suite à une vaccination ou à une infection, et les différentes formes de neuromyérites optiques (NMO, association

d'une neuropathie optique sévère le plus souvent bilatérale et d'une atteinte de la moelle épinière grave, le cerveau est le plus souvent épargné).

Pour cela, d'autres marqueurs biologiques peuvent être utilisés :

- Anticorps anti-aquaporine 4 (Anti-AQP4) : les anticorps hautement spécifiques de la NMO, retrouvés dans le sérum des malades, sont localisés au niveau de la BHE et dirigés contre un « canal à eau » transmembranaire nommé aquaporine-4. Ce canal est retrouvé sur les astrocytes et c'est cette destruction astrocytaire par réaction auto-immune qui serait impliquée dans la pathogénèse de la neuromyéélite optique, et non une démyélinisation primaire. La sensibilité et la spécificité de ce marqueur sont respectivement de 91 et 100%. Ces anticorps ne sont jamais retrouvés dans le sérum des malades SEP, ce qui en fait un excellent indicateur pour distinguer les patients atteints de neuromyéélite optique de ceux touchés par une sclérose en plaques (124)
- Anticorps anti-myélin-oligodendrocyte glycoprotein (Anti-MOG) : anticorps dirigés contre une protéine de la myéline. Ils sont retrouvés notamment dans les neuromyéélites optiques séronégatives aux anti-AQP4 (125).

Ces biomarqueurs permettent ainsi d'identifier précocement un début de SEP et de pouvoir prédire son évolution, d'évaluer le processus immunopathologique mis en cause chez chacun. Ainsi, un traitement adapté et optimal peut être proposé et un éventuel échappement thérapeutique peut être rapidement identifier. A ce jour, aucun marqueur biologique ne permet de différencier de façon précoce une SEP-RR d'une SEP progressive, ce qui est un enjeu important pour pouvoir proposer le traitement le plus adapté possible et cela, dès le début de la maladie.

### **E. Les potentiels évoqués (126,127)**

Physiologiquement, en réponse à un stimulus, qu'il soit visuel, auditif, sensoriel ou moteur, on observe une modification de l'activité électrique du système nerveux : c'est cette modification que l'on nomme potentiel évoqué. Ces potentiels sont étudiés lorsque le médecin veut déterminer le bon fonctionnement ou non d'une voie du système nerveux.

On place des électrodes sur le sujet, donc l'emplacement varie en fonction de la voie étudiée, puis on mesure le délai entre la stimulation et l'apparition de l'influx nerveux et son amplitude, par rapport aux résultats obtenus chez des sujets sains.

En effet, on observera un ralentissement de l'influx nerveux chez les patients SEP où la gaine de myéline altérée provoque un retard dans la transmission de l'information.

En ce qui concerne les examens complémentaires en vue d'un diagnostic de sclérose en plaques, ce sont les potentiels évoqués visuels (PEV) qui sont observés. Ils enregistrent l'activité du nerf optique. Pour ce faire, on demande au patient de fixer, sur un écran, un damier dont les carrés s'inversent de façon périodique. Un résultat montrant des PEV anormaux, avec un retard de transmission de l'influx nerveux, chez des sujets dont l'acuité visuelle est normale, peut aider à poser un diagnostic de SEP. L'altération des PEV permet ainsi de confirmer une diffusion infraclinique des lésions et est ainsi très utile en cas de clinique peu évocatrice.

#### **F. Syndrome radiologiquement isolé (SRI) (128,129)**

Le syndrome cliniquement isolé est une notion relativement récente puisque cette dernière a été caractérisée pour la première fois en 2009. Lors de cette première étude, il a été conclu que les patients présentant des anomalies radiologiques, découvertes fortuitement (à l'occasion d'examens pour des migraines, des céphalées ou bien des traumatismes crâniens par exemple), caractéristiques de pathologies démyélinisantes et pour lesquelles il n'était observé aucun symptôme évocateur d'une maladie inflammatoire, étaient fortement à risque de présenter des expressions cliniques typiques de la sclérose en plaques.

Les SRI correspondent à des anomalies de signal T2 évocatrices d'une pathologie démyélinisante, remplissant les critères diagnostiques IRM de sclérose en plaques, mais pour lesquelles on n'observe aucun symptôme et qui ont été découvertes de manière fortuite. On peut parler de SRI seulement si les critères de dissémination spatiale de Barkhoff sont remplis (voir plus haut). Il revient ensuite de pouvoir déterminer si ces SRI sont des signes évocateurs d'une future déclaration de SEP. Devant une telle découverte, on surveillera donc plusieurs paramètres : réalisation des potentiels évoqués visuels (PEV) et analyse du LCR ainsi qu'une imagerie de contrôle pour vérifier la possible apparition d'une dissémination temporelle des lésions.

Les anomalies de la substance blanche sont cependant relativement fréquentes, et souvent non spécifiques d'une pathologie spécifique. Il revient donc

de suivre strictement les critères radiologiques retenus par le consensus dans le diagnostic de la sclérose en plaques afin d'éviter tout surdiagnostic.

La mise en place d'un traitement dès lors que le diagnostic de syndrome radiologique isolé à haut risque est posé n'est à ce jour pas encore validé. Cela nécessite de plus amples études afin d'apporter la preuve qu'une introduction aussi précoce d'un traitement soit bénéfique pour ces patients.

### **G. Évaluation de la maladie**

L'enjeu ici est de pouvoir disposer de critères afin d'évaluer la sévérité de la maladie et ainsi pouvoir d'une part proposer un traitement adapté au type de sclérose en plaques dont le patient est atteint, mais aussi de pouvoir évaluer la progression de la pathologie et du handicap afin d'ajuster les thérapeutiques. Différentes échelles sont disponibles pour les professionnels de santé, la plus répandue et utilisée en pratique clinique par les neurologues mais aussi pendant les essais cliniques, utilisée de façon universelle bien que critiquée, est l'EDSS de Kurtzke (Expanded Disability Status Scale).

L'EDSS repose sur un examen neurologique standardisé par l'observation de huit paramètres et permet d'obtenir un score allant de 0 (aucun déficit) à 10 (décès lié à la SEP, extrêmement rare aujourd'hui compte tenu de la prise en charge). Parmi ces huit paramètres, on en retrouve 4 principaux : fonction pyramidale, fonction cérébelleuse, fonction sensitive et fonction du tronc cérébral, ainsi que quatre mineurs : sphincters, vision, mental et autres. A chacun de ces paramètres fonctionnels est ensuite attribué un degré de sévérité allant de 0 à 6 ou 7.

Le score final est ensuite déterminé sur une échelle à 20 niveaux comme dans le tableau 3 (130) :

**Tableau 3 Echelle de l'EDSS**

| Score | Critères   |
|-------|--|
| 0     | Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).  |
| 1.0   | Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).   |
| 1.5   | Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).  |
| 2.0   | Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).   |
| 2.5   | Handicap minime 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 minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.   |
| 3.5   | Totalement ambulatoire, 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 minime, 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.  |

Ainsi, on peut remarquer plusieurs paliers dans cette échelle :

- Score égal à 0 : aucun handicap
- Scores de 1 à 4 : obtenus à partir des systèmes fonctionnels mais patient totalement ambulatoire
- Scores 4 à 5 : obtenus à partir des systèmes fonctionnels mais aussi de l'aptitude à la marche
- Scores entre 5.5 et 8 : les systèmes fonctionnels n'ont plus d'importance, on se réfère essentiellement à l'aptitude à la marche
- Score de 9,5 : patient impotent, grabataire, incapable de communiquer avec son environnement, de manger, de déglutir. Tous les scores des paramètres fonctionnels sont au moins de 4.

Cette échelle reste cependant très critiquée par de nombreux spécialistes. Premièrement, l'échelle ne serait pas assez précise. En effet, le score ne précise pas quelle fonction neurologique (coordination des mouvements, troubles de la mémoire...) est affectée ni dans quelles proportions. Par exemple, si on prend un patient ayant un score global de 3, cela peut autant correspondre à une déficience modérée dans une seule fonction qu'à une déficience minime dans trois ou quatre fonctions. Ensuite, la marche est un paramètre clé de l'évaluation EDSS, or son interprétation peut varier d'un moment à un autre (fatigue, circonstances extérieures au patient, aggravation transitoire, observateur différent n'ayant pas les mêmes interprétations...). Enfin, elle ne prend pas en compte les autres impacts de la maladie tels que les troubles cognitifs, les déficits des membres supérieurs, les autres symptômes comme la fatigue, les douleurs, les troubles psychologiques... qui influent également sur la qualité de vie du malade.

# Deuxième partie

---

## Prise en charge thérapeutique



La prise en charge de la sclérose en plaques a évolué ces dernières années pour devenir véritablement pluridisciplinaire et personnalisée selon le patient. Les objectifs de cette prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques sont multiples.

Il existe trois grands types de traitements : les traitements des poussées, les traitements de fond et enfin les traitements symptomatiques.

Tout d'abord, il s'agit de diminuer l'intensité et la durée d'une poussée lorsque celle-ci se manifeste, cela passe essentiellement par l'administration de corticoïdes.

Ensuite, il convient d'apporter une réponse thérapeutique adaptée au type de sclérose en plaques déclaré, le traitement de fond étant choisi selon la forme de la maladie. Il existe trois grands objectifs qui guident la prise en charge : ralentir l'évolution de la maladie, réduire la fréquence des poussées et donc retarder l'apparition et l'acquisition du handicap irréversible.

Tout au long de la maladie, il est primordial de diminuer les douleurs associées et d'essayer d'améliorer la qualité de vie du patient. Dans cette optique, il est essentiel d'agir sur les symptômes secondaires à la maladie, qu'ils soient organiques ou psychologiques (on peut citer fatigue, dépression, douleurs, spasticité, troubles génito-sphinctériens) ainsi qu'accompagner le patient dans sa rééducation fonctionnelle pour éviter les troubles liés à la progression du handicap. Enfin, l'impact psychologique de la maladie chez le patient nécessite de le soutenir et de l'accompagner.

De ce fait, les professionnels de santé intervenant dans le parcours sont de différentes spécialités : neurologue ou autre spécialiste, médecin traitant, médecin rééducateur, infirmier, psychologue, pharmacien, kinésithérapeute...

Enfin, l'éducation thérapeutique permet de donner au patient les clés pour être acteur de sa prise en charge. Il convient de lui expliquer la maladie, ses conséquences, les traitements, les effets indésirables possibles et à surveiller, les dépistages à prévoir, les gestes techniques à apprendre à réaliser tels que par exemple les injections ou les sondages, afin qu'il puisse appréhender au mieux sa maladie.

## I. TRAITEMENT DES POUSSÉES

### A. Corticothérapie

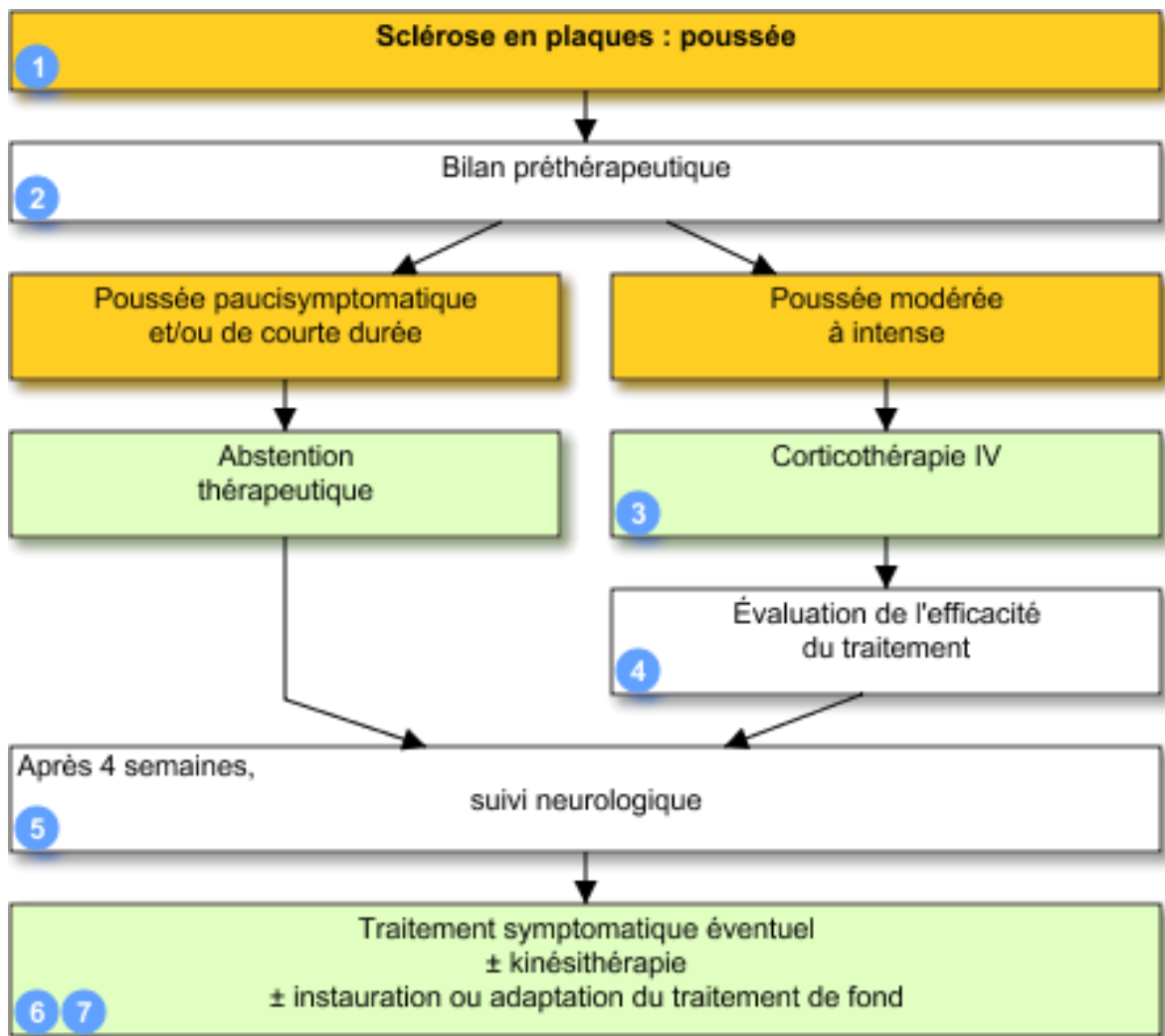


Figure 8 Arbre décisionnel pour la prise en charge des poussées de la sclérose en plaques. (131)

D'une façon générale, il est reconnu dans l'opinion médicale que le seul traitement efficace pour diminuer l'inflammation aiguë observée lors des poussées repose sur l'administration de corticoïdes à fortes doses et sur de courtes durées (Figure 8). Celle-ci a pour objectif d'en réduire la durée. La molécule utilisée est de la méthylprednisolone, glucocorticoïde de synthèse, que l'on administre en bolus en perfusion IV à la posologie de 1 g par jour. Les perfusions sont administrées selon deux schémas, soit sur trois jours d'affilée à J1 J2 et J3, soit un jour sur deux sur cinq jours à J1 J3 et J5. En cas d'allergie à la méthylprednisolone, l'alternative est un autre médicament de la même famille : la bétaméthasone. L'objectif de

l'administration de ces bolus de corticoïdes est de minimiser la durée et l'intensité de la poussée, de réduire la formation de lésions nouvelles et ainsi de diminuer le handicap résiduel (132).

Cependant, dernièrement, la supériorité de la voie IV sur la voie orale à la même posologie est contestée. En effet, une étude, l'étude Corticothérapie orale dans le traitement des poussées de SEP (COPOUSEP), réalisée sur 200 patients en poussée depuis moins de 15 jours, confirme que la méthylprednisolone à 1 g par jour pendant 3 jours n'est pas moins efficace par voie orale que par voie intraveineuse sur la récupération à 1 et 6 mois ainsi que sur les récurrences dans les 6 mois (133). Cette voie orale reste cependant encore peu répandue, même si la tolérance au traitement est similaire hormis un risque d'insomnie légèrement plus important que pour la voie IV.

Les glucocorticoïdes agissent par le biais d'un récepteur spécifique, ubiquitaire et situé dans le cytosol de chacune des cellules qui s'active une fois la liaison faite pour ensuite migrer dans le noyau. Leur fixation sur ces récepteurs entraîne en effet le passage du récepteur du cytosol vers le noyau de la cellule, où il va se comporter comme un facteur de transcription. Le complexe activé agit ainsi en augmentant d'une part la synthèse de protéines anti-inflammatoires, mais d'autre part sur la synthèse de cytokines pro-inflammatoires en régulant négativement leur expression (134).

Ce traitement, administré sur une courte durée, entraîne relativement peu d'effets indésirables. Il peut tout de même en survenir certains tels qu'un goût métallique dans la bouche, un état d'excitation plus important que d'ordinaire avec une difficulté à s'endormir, une rougeur passagère du visage... De plus, il conviendra chez les diabétiques de contrôler plus fréquemment les glycémies capillaires, puisque la corticothérapie peut perturber l'équilibre glycémique de manière importante : action de type diabétogène avec augmentation de la production de glucose au niveau hépatique (par l'activation de la néoglucogénèse et de la néoglycogénèse).

Toutes les poussées ne justifient pas le recours à 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.

## **B. Echange plasmatique (135)**

La corticothérapie améliore la majeure partie du temps rapidement les symptômes mais dans certains cas, une résistance au traitement peut être observée et il persiste des séquelles plus ou moins importantes. Ces dernières peuvent aggraver le handicap. Dans ce cas, il est éventuellement possible de recourir aux échanges plasmatiques pour traiter les poussées réfractaires à la corticothérapie.

L'échange plasmatique consiste à remplacer, grâce à un double abord veineux, une quantité importante de plasma par un produit de substitution : de l'albumine à 4%. Le sang est amené à une machine réalisant la séparation des différents éléments du sang, et une voie de retour permet la réinjection des éléments figurés du sang et du liquide de substitution, cela sur une durée d'environ trois heures. L'opération peut être répétée jusqu'à cinq à six fois en espaçant les cures un jour sur deux car cette méthode peut entraîner une fatigue importante chez le patient. Dans la sclérose en plaques, on a vu précédemment que des anticorps peuvent participer à l'attaque de la myéline au sein des plaques inflammatoires dans le cerveau et la moelle épinière. Les globules blancs sont également retrouvés dans les lésions inflammatoires (lymphocytes, macrophages, cellules microgliales) et peuvent aussi à leur tour sécréter des substances toxiques telles que certaines cytokines. Toutes ces substances sont retrouvées dans le plasma et peuvent donc être filtrées par les échanges plasmatiques.

## II. TRAITEMENT DE FOND

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif de la sclérose en plaques. Toutes les alternatives disponibles en traitement de fond de la maladie visent à ralentir la maladie en diminuant la fréquence et l'intensité des poussées en amont et en freinant la progression du handicap.

Ces dernières années, les évolutions thérapeutiques dans le domaine de la sclérose en plaques ont été très importantes. Les nouveaux traitements disponibles sur le marché ou encore en développement présentent des mécanismes d'action encore non vus et variés avec comme avantage de présenter une efficacité clinique plus importante. Ils ont cependant des effets secondaires potentiellement plus importants et plus graves. Comprendre et connaître les modes d'action de ces nouvelles molécules est à ce jour essentiel afin de prévenir les effets secondaires mais aussi afin de mieux déterminer le choix thérapeutique le plus adapté à chaque patient, selon le type évolutif de SEP.

Actuellement, les médicaments utilisés peuvent être répartis en deux groupes pour les SEP initialement RR :

- Les immunomodulateurs :
  - Interférons  $\beta$  : Avonex®, Bétaféron®, Extavia®, Rebif®, Plegridy®
  - Acétate de glatiramère : Copaxone®
  - Diméthyl-fumarate : Tecfidera®
- Les immunosuppresseurs :
  - Avec AMM :
    - Natalizumab (Tysabri®)
    - Alemtuzumab (Lemtrada®)
    - Tériflunomide : Aubagio®
    - Ocrélizumab (Ocrevus®)
    - Fingolimod (Gilenya®)
    - Mitoxantrone (Elselp®)

- Hors AMM :
  - Rituximab (Mabthera®)
  - Cyclophosphamide (Endoxan®)
  - Azathioprine (Imurel®)
  - Mycophénolate mofétil (Cellcept®)
  - Méthotrexate (Novatrex®)

Les traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs sont des traitements visant à réguler le système immunitaire lorsque celui présente une activité pathogène responsable de la formation de lésions inflammatoires.

La différence entre immunomodulateurs et immunosuppresseurs réside dans le fait que les premiers sont à moindre risque infectieux (en particulier d'infections graves à létales) ou tumoral alors que les seconds, les immunosuppresseurs, altèrent les capacités de l'organisme à développer une réponse immunitaire de façon plus importante et présentent donc une sécurité moindre (136).

#### **A. Stratégie thérapeutique (137)**

D'un point de vue épidémiologique, il a été mis en évidence qu'apporter un traitement dans les phases précoces de la maladie influençait le pronostic à long terme. Les premières années seraient très importantes pour l'évolution de la maladie puisqu'une mauvaise récupération après la première poussée et un intervalle court entre les deux premières poussées seraient parmi les facteurs prédictifs péjoratifs de la maladie (138).

C'est dans ces premières années que l'activité inflammatoire est maximale et traiter dès le premier évènement démyélinisant permet au traitement immunomodulateur d'avoir un effet plus décisif, en inhibant de façon précoce le processus aboutissant aux lésions neurologiques irréversibles et donc par conséquent au handicap. C'est pourquoi il est actuellement possible de prescrire un traitement immunomodulateur après un SCI si le patient est considéré à haut risque de développer ultérieurement une SEP (SCI invalidant et ayant nécessité un traitement par corticoïdes et dissémination spatiale et temporelle retrouvés à

l'imagerie). Seuls les immunomodulateurs ayant une AMM peuvent être prescrits après un SCI.

Il existe deux stratégies différentes dans la prise en charge de la SEP-RR : l'escalade thérapeutique et l'induction, comme présenté sur la figure 9 :

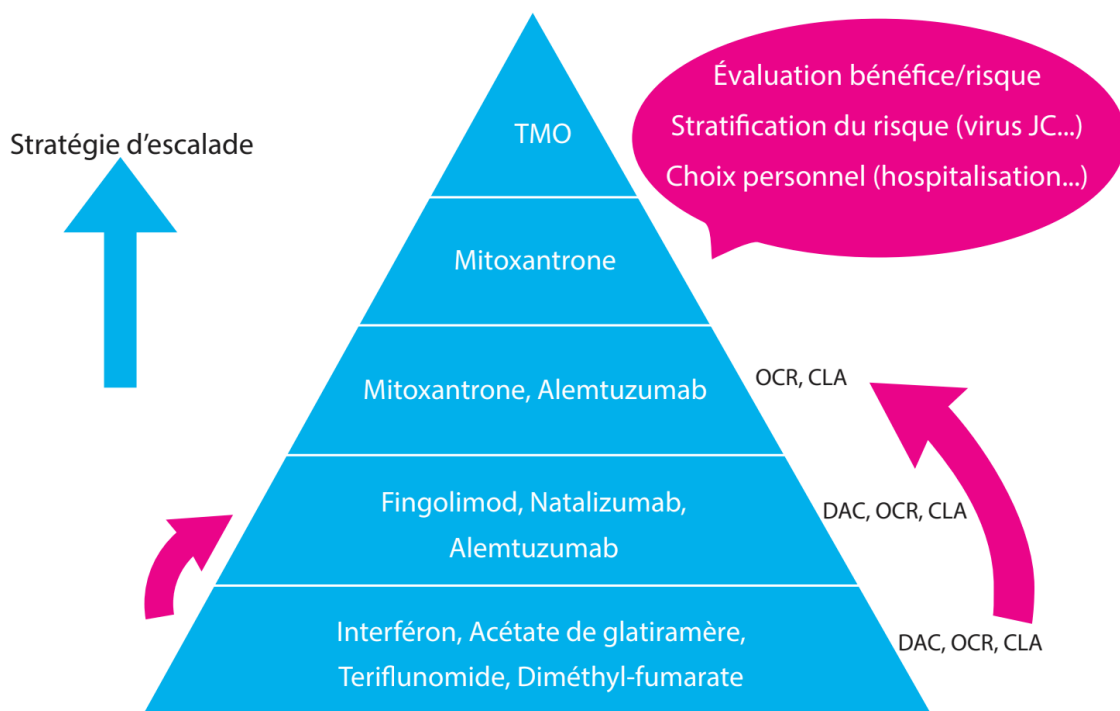


Figure 9 Schéma de la stratégie d'escalade thérapeutique – Source : Les traitements de fond de la sclérose en plaques, ARSEP fondation, 2017, par le Pr Vermersch

**NB :** la Cladibrine n'ayant pas encore l'AMM pour les formes SEP-RR, elle ne sera pas traitée dans cet écrit.

**Légende :** OCR, Ocrelizumab ; CLA, Cladibrine ; DAC, Daclizumab ; TMO : Transplantation de moelle osseuse

L'escalade consiste à débiter le traitement par les options les moins actives mais aussi les plus sûres, typiquement les immunomodulateurs (interféron bêta, acétate de glatiramère, Diméthyl-fumarate) puis de le changer pour des traitements de deuxième intention, plus agressifs mais avec des effets indésirables plus importants, en cas de réponse suboptimale. L'escalade thérapeutique correspond ainsi à un « switch thérapeutique » d'un traitement à un autre plus agressif. C'est la stratégie la plus répandue à ce jour. Cependant, en cas d'échappement thérapeutique à un traitement de première ligne, le spécialiste peut choisir d'effectuer

en premier lieu un « switch horizontal », c'est-à-dire un changement pour une autre molécule de première intention ayant un mode d'action différent. Un patient non réceptif à un premier traitement peut le devenir pour un autre sans avoir à entrer dans l'escalade thérapeutique.

Pour les SEP très agressives à évolution brusque et rapide, une autre stratégie est envisagée : l'induction. L'induction consiste quant à elle à débiter d'emblée par un traitement puissant, sur une durée courte de quelques mois et limitée dans le temps, et ensuite de basculer sur un traitement d'entretien. Deux médicaments peuvent être utilisés dans cette induction : l'alemtuzumab et la mitoxantrone. Le but de cette stratégie est d'obtenir une modification profonde de l'immunité et que cette action perdure dans le temps, afin d'obtenir une « rémission ». Elle peut être envisagée chez les sujets de moins de 40 ans, qui présentent une maladie hautement active avec plus de deux poussées par an ou une augmentation de plus de 2 points de l'EDSS en une seule année. Cette stratégie n'est appliquée que sur une minorité de patients.

Contrairement aux formes rémittentes récurrentes pour lesquelles de nouvelles thérapeutiques ont émergé ces dernières années, les essais cliniques consacrés à la forme progressive ont été peu fructueux. Un seul médicament a pour l'instant l'AMM : l'Ocrelizumab. Une deuxième molécule prometteuse est le Siponimod. Ces deux molécules visent à lutter contre l'inflammation diffuse retrouvée dans les formes progressives.

En pratique, le neurologue considère chaque patient au cas par cas et il n'existe pas d'organigramme décisionnel préétabli. Il prend en considération le risque iatrogène de ces traitements, plus ou moins important selon les molécules, le meilleur traitement étant celui présentant le meilleur rapport bénéfice risque par rapport à la situation clinique du malade. Le traitement devra par la suite être réévalué régulièrement.

## **B. Les immunomodulateurs – traitement de première ligne**

Les interférons bêta (IFN- $\beta$ ) et l'acétate de glatiramère (AG) sont définis comme les traitements de première ligne. Ce sont les premiers médicaments à avoir reçu une AMM dans le traitement de la sclérose en plaques et il a depuis été défini qu'ils possédaient une tolérance plutôt. Les interférons bêta et l'acétate de



glatiramère ont des efficacités comparables et se présentent tous sous forme injectable. Lors d'études comparatives entre ces immunomodulateurs (IFN- $\beta$ 1a, IFN- $\beta$ 1b et AG) contre placebo, il a été mis en évidence une réduction du taux de poussée par rapport au groupe placebo d'environ 30% ainsi qu'une diminution de 60 à 70% des lésions actives observées sur IRM cérébrale (139).

Une molécule plus récente telle que le diméthyl-fumarate est disponible par voie orale et son efficacité a été prouvée semblable aux anciens traitements.

1. Interferon beta (Avonex®, Betaféron®, Extavia®, Rebif® et Plegridy®)

Les IFN sont des glycoprotéines de la famille des cytokines qui modulent les réponses antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices. Ils sont au nombre de trois : alpha, bêta et gamma.

Dans la SEP, les IFN- $\beta$  ont montré une action anti-inflammatoire et immunomodulatrice en inhibant la production de cytokines Th1 pro-inflammatoires (IFN gamma, TNF alpha, IL-6 et 12) et en activant la sécrétion de cytokines Th2 anti-inflammatoires (IL-4 5 et 10), ainsi qu'en diminuant le passage des lymphocytes auto-réactifs à travers la barrière hémato-encéphalique (139).

Les IFN- $\beta$  disponibles sur le marché sont au nombre de cinq, chacun d'entre eux ayant des efficacités comparables et tous étant administrés sous forme injectable (IM ou SC) : Avonex®, Betaféron®, Extavia®, Rebif® et Plegridy®. Les tableaux suivants présentent les caractéristiques de chacun des médicaments.

Tableau 4 Avonex® 30 µg/0,5 mL (140)

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>DCI</b>                       | Interféron b-1a   |
| <b>Indications</b>               | SEP RR<br><br>Patients à haut risque de développer une SEP cliniquement définie   |
| <b>Mode d'administration</b>     | Injection IM  |
| <b>Posologie</b>                 | 30 microgrammes (1ml de solution) <b>une fois par semaine</b>   |
| <b>Contre-indications</b>        | Hypersensibilité au principe actif (PA) ou aux excipients<br><br><u>Initiation</u> pendant la grossesse<br><br>Dépression et/ou idées suicidaires |
| <b>Modalités de conservation</b> | Au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C   |

Tableau 5 Betaféron® et Extavia® 250 µg/mL (141,142)

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>DCI</b>                       | Interféron b-1b   |
| <b>Indications</b>               | <p>SEP RR avec au moins 2 poussées dans les 2 années précédentes</p> <p>SEP SP évoluant par poussées</p> <p>Patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticothérapie IV, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.</p> |
| <b>Mode d'administration</b>     | Injection SC  |
| <b>Posologie</b>                 | 250 µg (8 MUI) <b>tous les deux jours</b>   |
| <b>Contre-indications</b>        | <p>Hypersensibilité au PA ou aux excipients</p> <p><u>Initiation</u> pendant la grossesse</p> <p>Dépression et/ou idées suicidaires</p>   |
| <b>Modalités de conservation</b> | <p>Au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C pour Bétaféron®</p> <p>A température ambiante pour Extavia®</p>  |

Tableau 6 Rebif® 22 et 44 µg (143,144)

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>DCI</b>                       | Interféron b-1a   |
| <b>Indications</b>               | SEP RR  |
| <b>Mode d'administration</b>     | Injection SC  |
| <b>Posologie</b>                 | 22 ou 44 µg (6 ou 12 MUI) <b>3 fois par semaine</b>   |
| <b>Contre-indications</b>        | Hypersensibilité au PA ou aux excipients<br><u>Initiation</u> pendant la grossesse<br>Dépression sévère et/ou idées suicidaires |
| <b>Modalités de conservation</b> | Au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C   |

Tableau 7 Plegridy® 125 µg (145)

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b>DCI</b>                       | Peg-interféron b-1a  |
| <b>Indications</b>               | SEP RR   |
| <b>Mode d'administration</b>     | Injection SC   |
| <b>Posologie</b>                 | 125 µg <b>tous les 14 jours</b>  |
| <b>Contre-indications</b>        | Hypersensibilité au PA ou aux excipients<br><u>Initiation</u> pendant la grossesse<br>Dépression et/ou idées suicidaires |
| <b>Modalités de conservation</b> | Au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C  |

Plegridy® correspond au premier interféron bêta-1a sous forme pégylée. La pégylation est une méthode visant à « attacher » des chaînes de polyéthylène glycol à des molécules biologiquement actives, comme ici à un interféron. Cette pégylation a une influence sur la pharmacocinétique de la molécule puisque cela augmente sa demi-vie dans l'organisme et réduit donc par conséquent la fréquence des injections, ce qui présente un avantage pour le patient.

#### Effets indésirables et surveillance particulière des IFN (146)

Les IFN peuvent présenter deux effets indésirables communs, liés notamment au mode d'administration, qui sont cependant bien connus et qui peuvent être relativement facilement être pris en charge :

- **Syndromes pseudo-grippaux** (myalgies, fièvre, frissons, hypersudation, asthénie, céphalées, nausées) : peuvent être facilement pris en charge par l'administration préventive d'antalgique antipyrétique et/ou d'AINS en cas d'insuffisance du premier, avant chaque injection et pendant les 24h suivantes
- **Réaction cutanée** au site d'injection, en particulier en cas d'injection sous cutanée : inflammation locale, érythème, douleur (varier les sites d'injection).

Ces réactions sont fréquentes lors de l'initiation du traitement mais se raréfient au cours du temps. Les autres effets indésirables fréquents qui peuvent être retrouvés sont :

- Lymphopénie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie
- Augmentation de l'urée sanguine
- Élévation des transaminases hépatiques
- Dysfonction thyroïdienne
- Dépression, insomnie
- Céphalées
- Vomissements, nausées, diarrhées
- Hypersudation, éruptions cutanées
- Crampes musculaires, cervicalgie, myalgie, arthralgie, douleurs dans les extrémités, lombalgie, raideur musculaire.

Ces traitements requièrent également une surveillance spécifique, notamment une surveillance de la fonction biologique régulière par les effets indésirables cités ci-dessus :

- NFS (numération formule sanguine), numération plaquettaire et dosage des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) doivent être régulièrement contrôlés. Une première prise de sang doit être effectuée avant l'initiation du traitement, puis à 1, 3 et 6 mois, puis des contrôles de routine par la suite
- Contrôle des dosages thyroïdiens avant l'instauration du traitement puis répétés à 6 et 12 mois s'ils sont anormaux. S'ils sont normaux avant instauration du traitement, des prises de sang de contrôle devront être envisagées en cas de symptômes cliniques évocateurs d'un dysfonctionnement thyroïdien.

La dépression et les idées suicidaires sont connues pour être plus fréquentes chez les malades SEP et en association avec l'utilisation des interférons. Ils doivent donc être surveillés attentivement pendant le traitement et ce dernier doit être le mieux adapté, un arrêt du traitement par IFN devant être envisagé devant une symptomatologie dépressive et un risque suicidaire trop important.

Enfin, des cas de microangiopathie thrombotique et de syndrome néphrotique présentant un risque léthal ont été rapportés sous IFN, et de nouvelles recommandations ont donc émergé (147) :

- En cas de symptomatologie évocatrice de microangiopathie thrombotique (thrombocytopénie, hypertension de survenue récente, fièvre, symptômes neurologiques (parésie ou confusion par exemple) et une altération de la fonction rénale) : vérifier le nombre de plaquettes sanguines, le taux sérique de lactate-déshydrogénase (LDH) et évaluer la fonction rénale
- En cas de symptomatologie évocatrice de syndrome néphrotique (atteinte des glomérules provoquant une excrétion excessive de protéines, accumulation de liquide dans l'organisme (œdème), faibles taux d'albumine et taux élevés de lipides dans le sang) : surveiller régulièrement la fonction rénale, et y penser devant tout œdème ou protéinurie
- Dans ces deux cas, un arrêt de l'IFN et un traitement adapté doivent être mis en place.

## 2. Acétate de glatiramère (Copaxone®) (143-145)

Les caractéristiques de l'acétate de glatiramère sont répertoriées dans le tableau suivant :

Tableau 8 Acétate de glatiramère (Copaxone®)

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>DCI</b>                       | Acétate de glatiramère  |
| <b>Indications</b>               | SEP-RR<br>Patients ayant présenté un SCI et à haut risque de développer une SEP   |
| <b>Mode d'administration</b>     | Injection SC  |
| <b>Posologie</b>                 | <b>1 fois par jour</b> pour la forme dosée à <b>20 mg</b><br><b>3 fois par semaine</b> pour la forme dosée à <b>40 mg</b> |
| <b>Contre-indications</b>        | Aucune hormis une hypersensibilité au PA ou aux excipients<br><i>NB : Pas de CI pendant la grossesse</i>                  |
| <b>Modalités de conservation</b> | Au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C   |

L'acétate de glatiramère est composé d'un mélange de 4 acides aminés naturels : acide L-glutamique, L-alanine, L-tyrosine et L-lysine. On sait que l'AG possède des similitudes de structure par rapport à la myéline et celles-ci permettraient ainsi de « dévier » le système immunitaire du principal composant de la gaine de myéline en formant un « leurre ». De plus, l'AG agit au niveau des lymphocytes T mémoire en favorisant une prolifération clonale des cellules du sous type Th2, sécrétrices de cytokines anti-inflammatoires.

De même que pour les interférons, l'AG permet de réduire la fréquence des poussées d'environ 30% chez les patients SEP-RR. Cependant, il existe moins d'études et de recul sur l'AG que sur les IFN et son efficacité sur la progression du

handicap n'a pas été démontrée, contrairement aux interférons, ce qui explique que l'AG soit essentiellement prescrit en cas d'intolérance aux IFN.

L'administration de l'acétate de glatiramère peut entraîner dans les minutes qui suivent une réaction post-injection entraînant des symptômes tels que des flushs cutanés (du haut du corps, provoqués par une vasodilatation), une dyspnée, une oppression thoracique et une tachycardie. Cette réaction est habituellement sans gravité et transitoire.

Parmi les autres effets indésirables très fréquents (incidence > 2%) de l'acétate de glatiramère, dont certains sont retrouvés chez les interférons, on peut citer :

- **Syndrome pseudo-grippal** suite à l'injection
- Dépression, anxiété
- Céphalées
- Nausées
- Eruptions cutanées
- Arthralgie, dorsalgie, asthénie
- Dyspnée
- Vasodilatation.

Contrairement à l'administration d'interférons, il n'existe **pas de recommandations de surveillance particulière biologique** ou clinique quant aux effets indésirables que ce soit pour l'instauration ou pour la poursuite d'un traitement par acétate de glatiramère, ce qui présente un avantage et une facilité d'utilisation aussi bien pour le patient que pour le soignant.



### 3. Diméthylfumarate 120 et 240 mg (Tecfidera®) (148–150)

Les caractéristiques du diméthyl-fumarate (DMF) sont répertoriées dans le tableau suivant :

Tableau 9 Diméthyl-fumarate (Tecfidera®)

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>DCI</b>                       | Diméthyl-fumarate   |
| <b>Indications</b>               | SEP-RR  |
| <b>Mode d'administration</b>     | Voie orale (gélules gastro-résistantes)   |
| <b>Posologie</b>                 | 120 mg deux fois par jour pendant 7 jours puis<br>240 mg deux fois par jour (posologie d'entretien) |
| <b>Contre-indications</b>        | Aucune, hormis une hypersensibilité au PA ou aux excipients   |
| <b>Modalités de conservation</b> | A une température inférieure à 30 °C  |

Mis sur le marché en 2014, disponible en officine de ville depuis 2015, le diméthylfumarate est le premier traitement immunomodulateur disponible par voie orale qui vient apporter une alternative aux autres traitements de première intention (IFN et AG) qui sont quant à eux à administrer par injection sous-cutanée ou intramusculaire.

Le mécanisme par lequel le DMF exerce ses activités anti-inflammatoires et immunomodulatrices n'est pas encore totalement connu à ce jour, il exercerait une influence sur l'expression génique de la voie d'un facteur nucléaire, le NRF2, dont dépendent des gènes anti-oxydants. Cette caractéristique aurait un effet neuro-protecteur vis-à-vis du stress oxydatif. Il diminuerait la prolifération des lymphocytes sécrétant des cytokines Th1 et Th17 pro-inflammatoires au profit de ceux produisant des cytokines Th2 protectrices.

Le DMF permettrait, semblablement aux autres immunomodulateurs cités précédemment, de diminuer de 30% le taux de poussées annualisé.

Les effets secondaires retrouvés sont similaires, à savoir :

- **Flushs cutanés** (provoqués par une vasodilatation)
- Troubles digestifs (nausées, diarrhées, douleurs abdominales)
- Prurit, érythème, éruptions cutanées
- Perturbations de la NFS (lymphopénie, leucopénie)
- Altération de la fonction rénale et hépatique

Il convient donc, selon les recommandations, de vérifier le bilan biologique avant l'instauration du traitement en réalisant une NFS mais aussi un contrôle de la créatinémie, de l'urémie et un dosage des enzymes hépatiques ASAT et ALAT. Ce contrôle doit être renouvelé après 6 mois de traitement puis périodiquement, tous les 6 à 12 mois ou devant des signes cliniques évocateurs.

### **C. Les immunosuppresseurs**

#### 1. Tériflunomide (Aubagio®) (145–147)

Le tériflunomide, commercialisé sous le nom d'Aubagio®, a obtenu son AMM en 2013 dans le traitement des scléroses en plaques rémittentes-récurrentes (Tableau 10). Tout comme le DMF, le tériflunomide est disponible par voie orale.

Tableau 10 Tériflunomide (Aubagio®)

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>DCI</b>                       | Tériflunomide   |
| <b>Indications</b>               | SEP RR  |
| <b>Mode d'administration</b>     | Voie orale (comprimés)  |
| <b>Posologie</b>                 | Un cp de 14 mg une fois par jour  |
| <b>Contre-indications</b>        | Hypersensibilité au PA ou aux excipients<br>Insuffisance hépatique et/ou rénale sévère<br>Immunodéficience<br>Anomalies de la formule sanguine (anémie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie)<br>Infection active sévère non résolue<br>Grossesse ( <b>tératogène</b> ) et allaitement |
| <b>Modalités de conservation</b> | Pas de précautions particulières  |

Le tériflunomide est un métabolite actif du lévoflunomide, molécule déjà connue et commercialisée sous le nom d'Arava® et indiquée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de rhumatismes psoriasiques. Son mécanisme d'action n'est pas précisément connu mais on sait qu'il agit en inhibant sélectivement et de façon réversible la synthèse de la pyrimidine, nécessaire à la constitution de certaines bases nucléiques et donc à la formation de l'ADN et de l'ARN, au niveau d'une enzyme mitochondriale (la dihydroorotate déhydrogénase). Le tériflunomide pourrait ainsi expliquer son action par un ralentissement de la prolifération de lymphocytes B et T activés.

La réduction du taux annualisé de poussées serait de 30 à 35% et une réduction de 80% en ce qui concerne les lésions cérébrales surveillées sur IRM.

Cependant, les effets indésirables et la surveillance recommandée pour le tériflunomide diffèrent quelque peu des autres traitements de première intention. En effet, l'effet indésirable retrouvé le plus fréquemment est un affinement du cheveu avec **alopécie**. Pour les autres on retrouve :

- Hypertension artérielle
- Troubles digestifs (nausées, diarrhées, douleurs abdominales)
- Augmentation du risque infectieux
- Atteinte de la fonction hépatique
- Perturbations de la NFS (leucopénie, lymphopénie).

Le dernier effet indésirable notable est la **tératogénicité** du tériflunomide. Cette molécule reste à risque pour le fœtus jusqu'à deux ans après l'arrêt du traitement par sa pharmacocinétique d'élimination très lente du plasma. La valeur seuil de sécurité pour mener à bien une grossesse est une concentration plasmatique inférieure à 0,02 mg/L et cela prend en moyenne huit mois sans prise de tériflunomide pour l'atteindre. Toute femme en âge de procréer doit donc impérativement suivre une contraception efficace pendant et après la durée du traitement, et cela jusqu'à ce que la concentration plasmatique soit passée sous cette valeur seuil.

La surveillance biologique est également davantage renforcée. Avant l'instauration du traitement, il est requis d'effectuer un bilan pré-thérapeutique avec contrôle de la NFS et un bilan hépatique, avec contrôle de la tension artérielle et dosage des bêta-HCG. Ensuite, en cours de traitement, il est recommandé de contrôler le bilan hépatique et la TA de façon périodique, soit environ tous les 3 mois, et d'effectuer une NFS devant toute symptomatologie évocatrice.

## 2. Les anti-métabolites (Hors AMM)

Trois immunosuppresseurs de la famille des anti-métabolites peuvent être retrouvés en utilisation hors AMM dans le traitement de la sclérose en plaques : l'azathioprine, le méthotrexate et le mycophénolate mofétil. Leur mécanisme d'action consiste à inhiber la synthèse des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN. On retrouve habituellement cette classe pharmaceutique dans la prévention du rejet de

greffe ou dans la prise en charge d'autres maladies avec dysfonction immunitaire telles que la polyarthrite rhumatoïde, les MICI ou bien la spondylarthrite ankylosante.

- L'Azathioprine (Imurel®) (151)

L'azathioprine fait donc partie de ces immunosuppresseurs de la famille des anti-métabolites et a été le premier traitement de fond utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques avant l'émergence des nouveaux traitements.

Il aurait un effet modeste sur la réduction des poussées et la progression du handicap. Par ailleurs, son profil de sécurité pose question, puisqu'il augmenterait le risque tumoral à long terme. Il ne possède pas d'AMM dans cette indication et il n'existe pas un nombre d'études de bonne qualité suffisant pour pouvoir déterminer si son rapport bénéfice-risque est favorable.

- Le méthotrexate (Imeth®, Metoject®, Nordimet®, Novatrex®) (152)

Le méthotrexate agit par inhibition de la Dihydrofolate Réductase (DHFR), responsable du métabolisme de l'acide folique, lui-même indispensable à la synthèse des acides nucléiques.

Il a une efficacité modérée sur le risque de rechute de poussées et sur la formation de lésions cérébrales, et celle-ci est moins importante que les interférons. De plus, même si le méthotrexate est relativement bien toléré à court terme, il peut potentiellement entraîner à long terme de graves effets indésirables, notamment au niveau hépatique, pulmonaire et de la moelle osseuse.

- Le mycophénolate mofétil (Cellcept®)(153,154)

Il inhibe une enzyme nécessaire à la synthèse des nucléotides guanines, l'inosine monophosphate déshydrogénase, ce qui entraîne une déplétion de lymphocytes T et B. Il entraînerait une amélioration significative du taux annualisé de poussées et de progression du handicap, tout en étant bien toléré et moins onéreux que les autres immunomodulateurs de première ligne, mais le nombre d'études à son sujet dans cette indication reste trop faible.

Pour chacun de ces traitements, il convient d'être attentif à tout signe d'infection. L'administration de vaccins vivants atténués devra également faire l'objet d'une évaluation du rapport bénéfice-risque.

On retrouve des effets indésirables communs :

- Augmentation du risque néoplasique et de la survenue d'infections opportunistes
- Toxicité hématologique principalement (anémie, leucopénie, thrombopénie)
  - o NFS hebdomadaire pendant les deux premiers mois, puis une fois par mois les 3 mois suivants, puis de façon périodique
- Toxicité hépatique **sauf pour la mycophénolate**
  - o Bilan hépatique à réaliser régulièrement, particulièrement lors des trois premiers mois
- Troubles digestifs (nausées, diarrhées, vomissements).

#### **D. Traitement de deuxième ligne**

Les immunomodulateurs de première ligne ont prouvé leur efficacité et leur sécurité à long terme est établie mais ils peuvent s'avérer insuffisants selon l'agressivité de la maladie. En cas de sclérose en plaques d'emblée très active ou en cas de poussées chez un patient suivant déjà un traitement de première intention, il doit être envisagé de passer à un traitement de deuxième ligne, davantage efficace mais avec un profil d'effets indésirables aussi plus dangereux. Il existe maintenant plusieurs molécules disponibles dans cette catégorie, dont les modes d'action diffèrent.

##### 1. Blocage de la circulation des cellules immunitaires

###### a) Natalizumab (Tysabri®) (155,156)

Le Natalizumab (Tableau 11) est indiqué en monothérapie en seconde intention pour les patients présentant une sclérose en plaques active malgré un traitement par interféron bêta, ou en première intention chez les patients ayant présenté au moins deux événements démyélinisants sévères et d'évolution rapide dans l'année.

Tableau 11 Natalizumab (Tysabri®)

|                                  |   |
|----------------------------------|---|
| <b>DCI</b>                       | Natalizumab   |
| <b>Indications</b>               | SEP-RR très actives   |
| <b>Mode d'administration</b>     | Perfusion IV  |
| <b>Posologie</b>                 | 300 mg toutes les 4 semaines  |
| <b>Contre-indications</b>        | Hypersensibilité au PA ou aux excipients<br><br>Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP)<br><br>Patients immunodéprimés<br><br>Cancers |
| <b>Modalités de conservation</b> | Au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C   |

Le Natalizumab (NTZ) est un anticorps monoclonal anti-4-intégrine humanisé. Il est dirigé contre VLA-4, chaîne  $\alpha$  de l'intégrine  $\alpha 4\beta 1$ , exprimée à la surface des lymphocytes et des monocytes. C'est la liaison de cette intégrine à son ligand, VCAM-1, exprimé à la surface des cellules endothéliales de la BHE qui permet le passage des leucocytes dans le système nerveux. En bloquant la circulation des cellules immunitaires à travers la BHE, le natalizumab participe ainsi à réduire l'inflammation et la dégradation neuronale.

Le NTZ a une efficacité prouvée contre la SEP-RR, puisqu'il a été démontré qu'il réduisait, versus placebo, de 68% le taux de poussées annualisé, de 42% la progression du handicap et 83% la progression des lésions visibles en IRM. De plus, comparativement à l'interféron bêta1a, on observe une réduction de 55% du taux de poussées et de 24% pour la progression du handicap.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- Infections opportunistes, en particulier urinaires
- Affections ORL (irritation de la gorge et écoulement/congestion nasal(e))
- Urticaire
- Maux de tête, étourdissements
- Nausées, vomissements
- Douleur articulaire, fièvre et fatigue.

Cependant, à cause de la suppression de ce passage des cellules immunitaires vers le SNC, le Natalizumab augmente le risque d'infections sévères, et plus particulièrement la Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP), qui est l'effet indésirable le plus grave recensé pour cette molécule. La LEMP est une infection opportuniste due au virus JC qui infecte les oligodendrocytes et provoque ainsi une importante démyélinisation dans plusieurs zones du SNC. Potentiellement fatale, elle entraîne en tous cas de graves séquelles en cas de survie pour aboutir généralement à un état végétatif dans les 6 mois suivant la déclaration de la maladie. Des paramètres ont été identifiés comme favorisant le risque de survenue de la LEMP, celui atteignant un risque de 9 pour 1000 chez les patients répondant aux trois critères :

- Sérologie positive pour les anticorps anti-JC
- Exposition au NTZ pendant plus de deux ans
- Utilisation antérieure d'un traitement immunosuppresseur

Cette évaluation du risque permet aux spécialistes de déterminer si les bénéfices potentiellement apportés par le NTZ sont suffisants par rapport aux risques d'effets indésirables graves et d'individualiser au mieux la prise en charge. En cas d'instauration de traitement, une IRM de contrôle datant de moins de 3 mois doit avoir été effectuée, puis il est recommandé d'effectuer une IRM de contrôle annuelle ainsi qu'une vérification de la sérologie au virus JC pour prévenir au mieux les LEMP.

#### b) Fingolimod (Gilenya®) (155,157,158)

Premier traitement disponible par voie orale dans la prise en charge de la sclérose en plaques, sur le marché européen depuis 2011, le Fingolimod (Tableau 12) possède les mêmes indications que le Natalizumab. Il est donc indiqué en



deuxième intention chez les patients présentant une SEP active malgré la mise en place d'un traitement de première intention depuis plus d'un an ou en première intention chez les patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide.

Tableau 12 Fingolimod (Gilenya®)

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b>DCI</b>                       | Fingolimod   |
| <b>Indications</b>               | SEP-RR très actives  |
| <b>Mode d'administration</b>     | Voie orale   |
| <b>Posologie</b>                 | 1 gélule à 0,5mg 1 fois par jour   |
| <b>Contre-indications</b>        | <p>Hypersensibilité au PA ou aux excipients</p> <p>Immunodéficience connue, infections actives</p> <p>Cancers</p> <p>Insuffisance hépatique sévère</p> <p>Patients à risque cardiovasculaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ayant présenté un évènement cardiovasculaire dans les 6 derniers mois (infarctus du myocarde, AVC, AIT, insuffisance cardiaque)</li> <li>- Présentant certains troubles de la conduction cardiaque en l'absence de port de pacemaker</li> <li>- Présentant une arythmie cardiaque sévère nécessitant un traitement par anti-arythmiques</li> <li>- Présentant un intervalle QTc initial &gt; 500 msec</li> </ul> |
| <b>Modalités de conservation</b> | A température ambiante (< 25°C), à l'abri de l'humidité  |

Le Fingolimod agit également sur la circulation des cellules immunitaires. En effet, c'est un modulateur du récepteur sphingosine-1-phosphate (S1P). La sphingosine-1-phosphate va, en se liant à son récepteur, dont il existe 5 sous-types (S1P<sub>1</sub> à S1P<sub>5</sub>), permettre la régulation d'un certain nombre de fonctions biologiques, dont les fonctions immunitaires. Le S1P agit sur la migration des lymphocytes, en permettant la sortie des lymphocytes T des ganglions lymphocytaires lorsque ces derniers détectent une concentration en S1P plus importante dans le plasma que dans les tissus par le biais du récepteur S1P<sub>1</sub> à leur surface. Après son activation par une phosphorylation, le Fingolimod, analogue structurel de la sphingosine, peut se lier à 4 des 5 sous-types de récepteurs à la sphingosine. Son action immunosuppressive est liée à sa liaison au sous-type S1P<sub>1</sub> où il agit comme un antagoniste, ce qui rend donc les lymphocytes T et B incapables de répondre au stimulus migratoire et ces derniers restent donc « piégés » dans les organes lymphoïdes secondaires. La concentration circulante de lymphocytes pathologiques dirigés contre le SNC est donc diminuée. Cependant, l'action du Fingolimod est différente sur les lymphocytes T selon leur stade de différenciation : les lymphocytes naïfs ou à mémoire centrale vont être séquestrés alors que les lymphocytes T effecteurs y seront insensibles. En effet, ces derniers restent localisés dans les tissus pour engager une réponse immunitaire en cas de reconnaissance d'un antigène et ils ne nécessitent pas de transiter à nouveau par les tissus lymphoïdes secondaires pour s'activer. Le fait que cette sous-population soit épargnée permet à l'organisme de maintenir une défense immunitaire efficace contre les pathogènes connus avant l'instauration du traitement par le Fingolimod.

Le Fingolimod passe la BHE et pourrait donc avoir également un effet au niveau du SNC, puisque la plupart des cellules y exprime les récepteurs à S1P à leur surface. Son action sur les cellules neuronales est encore aujourd'hui mal comprise et reste à étudier, mais il pourrait y exercer une activité neuroprotectrice et réparatrice.

D'un point de vue efficacité, il a été montré que le Fingolimod réduisait de 55% la fréquence des poussées par rapport au placebo et de 30% la progression du handicap. Comparativement aux interférons beta1a, il réduirait le taux annualisé de poussées de 52%.

L'expression du récepteur S1P, retrouvée à la surface de nombreuses cellules de tissus différents (cellules endothéliales, cellules musculaires lisses...), explique aussi les effets indésirables que l'on peut retrouver :

- Risque de bradyarythmie
  - o Apparaît après la première prise et diminue habituellement avec la poursuite du traitement
  - o Surveillance particulière : première prise à l'hôpital, ECG de contrôle et prise de la TA avant l'instauration du traitement, puis à renouveler toutes les heures pendant les 6 premières heures
- Augmentation du risque infectieux et néoplasique (lymphomes et cancers cutanés surtout, et cas de LEMP recensés)
- Œdème maculaire
  - o Surveillance particulière : bilan ophtalmologique 3 à 4 mois après l'instauration du traitement, voire avant l'instauration pour les patients diabétiques, puis en cas d'apparition de troubles visuels
- HTA
- Toxicité hépatique
  - o Surveillance particulière : bilan hépatique datant de moins de 6 mois puis contrôle à 1, 3, 6, 9 et 12 mois de traitement et régulièrement ensuite, ainsi que devant tout symptôme évocateur.

Il est recommandé d'effectuer une NFS avant l'instauration du traitement puis de façon régulière (minimum à 3 mois de traitement puis une fois par an) ainsi qu'en présence de signes d'infection. Il convient également de vérifier la sérologie en ce qui concerne la varicelle, et de réaliser une vaccination selon le protocole en cas de non immunité avant de commencer le traitement. Une vaccination contre le HPV doit également être envisagée.

## 2. Déplétion lymphocytaire

### a) Alemtuzumab (Lemtrada®) (155,159)

L'Alemtuzumab est un anticorps monoclonal ayant acquis l'AMM en 2013 pour le traitement des formes de sclérose en plaques rémittentes-récurrentes actives. Ses

caractéristiques sont répertoriées dans le tableau 13. Cette molécule avait initialement été développée pour prendre en charge les leucémies mettant en jeu un rôle pathogène des lymphocytes B.

Tableau 13 Alemtuzumab (Lemtrada®)

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b>DCI</b>                       | Alemtuzumab  |
| <b>Indications</b>               | Formes très actives de SEP-RR  |
| <b>Mode d'administration</b>     | Perfusion IV   |
| <b>Posologie</b>                 | 12 mg par jour en 2 cycles <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1<sup>er</sup> cycle de 5 jours consécutifs</li> <li>- 2<sup>e</sup> cycle de 3 jours consécutifs, 12 mois après</li> <li>- 2 cycles additionnels de 3 jours consécutifs séparés chacun d'au moins 12 mois pourront être réalisés si nécessaire</li> </ul> |
| <b>Contre-indications</b>        | Hypersensibilité au PA ou aux excipients<br>Patients immunodéprimés<br>Infections ou cancer en activité<br>Insuffisance hépatique sévère   |
| <b>Modalités de conservation</b> | Au réfrigérateur, entre 2 et 8°C, à l'abri de la lumière   |

Cet anticorps monoclonal est dirigé contre une glycoprotéine, la CD52, exprimée à la surface de plusieurs types cellulaires impliqués dans l'immunité : les lymphocytes T, les lymphocytes B et les cellules Natural Killer (NK). La liaison de l'Alemtuzumab avec ce récepteur va provoquer une activation du complément et une

cytotoxicité dépendante des anticorps, et donc l'élimination de ces cellules. Ensuite, la population lymphocytaire peut se reconstituer (en moyenne 6 mois pour les LB et plus d'un an pour les LT). C'est d'ailleurs cette reconstitution qui peut expliquer certains effets indésirables d'origine auto-immune (risque d'auto-immunité de 30% pour l'atteinte thyroïdienne et 3% pour le purpura thrombopénique idiopathique à 5 ans).

Parmi les effets indésirables auto-immuns nécessitant une surveillance particulière on peut donc retrouver :

- Purpura thrombopénique immunologique
  - Surveillance particulière : rester attentif à l'apparition de symptômes cliniques évocateurs (ecchymoses, pétéchies, épistaxis, hémoptysie, méno-métrorragies), NFS avant l'instauration du traitement puis tous les mois jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion
- Néphropathies
  - Surveillance particulière : créatininémie et examen des urines (hématurie, protéinurie) avant l'instauration du traitement puis tous les mois jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion
- Troubles thyroïdiens auto-immuns
  - Surveillance particulière : bilan thyroïdien avant l'instauration du traitement puis tous les 3 mois jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion. Après ce délai, renouveler les examens devant des symptômes cliniques évocateurs.

Parmi les autres effets indésirables on peut citer :

- Une réaction liée à l'injection provoquée par la libération de cytokines pendant la perfusion
  - La plupart du temps bénigne : céphalées, éruptions cutanées, fièvre, nausées, insomnie, bouffées vasomotrices, fatigue, dyspnée, dysgueusie, dyspepsie, gêne thoracique, tachycardie, bradycardie
  - Prémédication par antipyrétiques et/ou antihistaminiques
- Augmentation du risque infectieux
  - Mettre à jour le statut vaccinal au moins 6 semaines avant l'instauration du traitement
- Augmentation du risque tumoral.

Depuis peu, de graves effets indésirables ont fait l'objet d'alertes de pharmacovigilance (répertoriés dans le tableau 14 suivant) ce qui a conduit l'Agence Européenne du Médicament à demander une réévaluation du bénéfice-risque courant avril 2019 et dans l'attente de ces résultats, à restreindre l'indication de l'alemtuzumab aux formes très actives de SEP-RR malgré un traitement de fond sous bithérapie, ou pour les patients pour lesquels tout autre traitement de fond serait contre-indiqué.

Tableau 14 Effets indésirables graves déclarés pour l'Alemtuzumab (157)

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <b>Réactions immunitaires</b>       | Atteintes hépatiques y compris : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elévation des transaminases sériques</li> <li>• Hépatites auto-immunes (dont des cas d'issue fatale)</li> </ul>   |
|                                     | Lymphohistiocytose hémophagocytaire (syndrome d'activation immunitaire pathologique pouvant mettre en jeu le pronostic vital, caractérisé par des signes et des symptômes cliniques d'inflammation systémique extrême).<br><br>Survenue dans les quelques mois et jusqu'à 4 ans après le début du traitement.   |
| <b>Evénements cardiovasculaires</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémorragies pulmonaires alvéolaires</li> <li>• Infarctus du myocarde</li> <li>• Accidents vasculaires cérébraux (hémorragiques et ischémiques)</li> <li>• Dissections artérielles cervicocéphaliques (par exemple : artère vertébrale, carotide)</li> </ul><br>Survenue possible à la suite de n'importe quelle perfusion au cours du traitement, le plus souvent entre 1 et 3 jours après la perfusion. |

b) Rituximab (Mabthera®) (Hors AMM) (160,161)

Le Rituximab (Tableau 15) est un anticorps monoclonal ayant comme principales indications le traitement de pathologies malignes : lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique. Il peut aussi être retrouvé dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

Tableau 15 Rituximab (Mabthera®)

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b>DCI</b>                       | Rituximab  |
| <b>Utilisation Hors AMM</b>      |  |
| <b>Mode d'administration</b>     | Perfusion IV   |
| <b>Posologie</b>                 | 1g à 15 jours d'intervalle, à répéter six mois après   |
| <b>Contre-indications</b>        | Hypersensibilité connue à la SA ou aux excipients<br>Infections sévères, évolutives<br>Patients ayant un déficit immunitaire sévère<br>Insuffisance cardiaque sévère |
| <b>Modalités de conservation</b> | Au réfrigérateur, entre 2 et 8°C, à l'abri de la lumière   |

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. Le CD20 est présent spécifiquement à la surface des lymphocytes B. La liaison du Rituximab au CD20 va induire une apoptose, une lyse par le complément et une action cytotoxique cellulaire, ce qui va donc entraîner une déplétion en lymphocytes B auto réactifs. Cela va donc aussi interférer dans la présentation d'antigènes aux lymphocytes T et dans la libération des cytokines pro-inflammatoires, d'où son intérêt dans la sclérose en plaques. Cette déplétion en lymphocytes B, variable d'un patient à un autre, est visible dès 24 à 48h après la perfusion et peut persister 6 à 9 mois, la récupération d'un pool lymphocytaire B normal ne survient donc pas avant 9 à 12 mois après la fin du traitement.

Son profil de sécurité est intéressant et la tolérance au traitement est relativement bonne. On peut néanmoins retrouver :

- Des réactions allergiques (fièvre, frissons, bronchospasme, hypotension...) principalement lors de la première perfusion



- Administration d'une prémédication : corticoïdes, antihistaminiques et paracétamol
- Des réactions cytokiniques (fièvre, dyspnée, hypotension...) rapportées pour la prise en charge de pathologies malignes lorsque la masse tumorale était importante
- Des infections (virales surtout).

Le Rituximab est la première molécule à avoir montré des résultats intéressants dans les formes progressives de la sclérose en plaques. Les recherches qui ont continué dans cette direction ont ainsi abouti à la mise sur le marché de l'Ocrelizumab, anticorps monoclonal anti-CD20 également mais humanisé, que nous détaillerons plus tard.

### 3. Modification de la fonction des cellules immunitaires

Le seul médicament qui agissait en modifiant la fonction des cellules immunitaires était le daclizumab (Zinbryta®). Administré par voie SC pour les malades SEP-RR ou SP avec poussées, sa supériorité a été démontrée par rapport aux traitements de première ligne. C'est un antagoniste de l'interleukine IL-2 et il inhibe ainsi son activité et par conséquent, il inhibe l'activation IL-2 dépendant des lymphocytes. Cependant, suite à des signalements d'inflammations cérébrales graves, cet anticorps monoclonal a été définitivement retiré du marché en mars 2018.

## **E. Traitement de troisième ligne**

### 1. Mitoxantrone (Elsep®, Novantrone®) (155,162)

La Mitoxantrone (Tableau 16) fait partie des antinéoplasiques cytostatiques, utilisé en cancérologie et en hématologie depuis de nombreuses années. Plus récemment, elle a été approuvée pour la prise en charge de la sclérose en plaques en 2003. Elle est ainsi recommandée en troisième intention pour les SEP-RR très actives associées à une invalidité d'évolution rapide et en deuxième intention pour les SEP secondairement progressives, lorsque les autres options se sont révélées inefficaces ou contre-indiquées.

Tableau 16 Mitoxantrone (Elsep®, Novantrone®)

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b>DCI</b>                       | Mitoxantrone   |
| <b>Indications</b>               | Formes agressives de SEP RR<br>Traitement de 2 <sup>nde</sup> intention des SEP secondairement progressives                  |
| <b>Mode d'administration</b>     | Perfusion IV   |
| <b>Posologie</b>                 | Une perfusion de 12mg/m <sup>2</sup> tous les mois, sans dépasser 20mg par perfusion, pendant 6 mois                         |
| <b>Contre-indications</b>        | Hypersensibilité au PA ou aux excipients<br>En association avec le vaccin contre la fièvre jaune<br>Grossesse et allaitement |
| <b>Modalités de conservation</b> | A température ambiante   |

La Mitoxantrone est un inhibiteur de la topoisomérase-II. Par son action intercalante, elle empêche la synthèse et la réparation de l'ADN de façon non sélective et ainsi bloque la réplication cellulaire.

Son efficacité dans les formes de SEP a été évaluée. Chez les patients présentant des poussées, le taux de poussées a été significativement réduit et ce jusqu'à trois ans après la dernière perfusion. Le handicap, mesuré au début et à la fin du traitement, s'est amélioré de 1 point ou plus sur l'échelle EDSS chez 17,6% des patients et resté stable chez 74% d'entre eux. Le bénéfice a été marqué surtout pour seulement 10% des patients atteints de SEP-SP, et 19% de ceux atteints de SEP-PP ont vu une amélioration (163).

La place en troisième ligne de la Mitoxantrone s'explique par ses possibles graves effets indésirables. Le premier, comme toutes les molécules de la classe des

anthracyclines, est sa cardiotoxicité et le second est le risque de développer une leucémie aiguë. De plus, la Mitoxantrone est également tératogène. En ce qui concerne la cardiotoxicité, il est recommandé d'évaluer la fraction d'éjection ventriculaire gauche avant la première administration de Mitoxantrone puis régulièrement avant chaque perfusion et en cas d'apparition de symptômes d'insuffisance cardiaque congestive. Quant au risque hématologique, il convient de suivre régulièrement le bilan sanguin du patient.

Parmi les autres effets indésirables, on retrouve :

- Neutropénie, Thombopénie
  - o NFS complète avant chaque cure et devant des symptômes évocateurs d'une infection
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, perte d'appétit, diarrhées, saignements gastro-intestinaux, inflammations de la bouche
- Alopécie
- Altération hépatique
  - o Bilan hépatique avant l'instauration du traitement
  - o Augmentation de la demi-vie d'élimination de la Mitoxantrone chez des patients présentant une altération de la fonction hépatique donc surveillance clinique et biologique chez les patients concernés
- Myélodépression
- Coloration bleu-vert des urines pendant les 24h suivant la perfusion.

La toxicité du Mitoxantrone augmente avec la posologie accumulée, en conséquent il est recommandé de l'utiliser sur une période de 6 mois et de ne pas dépasser la dose totale administrée de 120 mg/m<sup>2</sup>. On retrouve donc cette molécule dans les stratégies d'induction, devant une forme de la maladie agressive et très active, pour laquelle on commence par l'administration d'un fort immunosuppresseur avant de basculer sur un traitement d'entretien.

## 2. Cyclophosphamide (Endoxan®) (Hors AMM) (164)

Le Cyclophosphamide (Tableau 17) est un anti-cancéreux cytotoxique, utilisé dans la prise en charge de divers cancers depuis l'obtention de son AMM. On le

retrouve aussi dans le traitement de certaines pathologies auto-immunes comme par exemple le lupus érythémateux disséminé. C'est un agent alkylant qui permet ainsi une inhibition de la transcription et donc de la réplication de l'ADN, sur une population en particulier : les lymphocytes B. Le Cyclophosphamide entraîne aussi une diminution de l'activité Th1 pro-inflammatoire (baisse de production de TNF $\alpha$ ) et une augmentation de l'activité Th2 anti-inflammatoire (augmentation de production d'IL-10 et d'IL-4).

Par sa forte action immunosuppressive, il peut être retrouvé dans la prise en charge de formes agressives de SEP-RR et de SEP progressives, lorsque les autres alternatives thérapeutiques ont été mises en échec. En pratique, il est parfois utilisé dans la prise en charge des SEP-SP et SEP-RR pour lesquelles il n'existe que peu de solutions. Une étude a suggéré une efficacité dans ces indications, avec une stabilisation de la maladie chez 75% des patients SEP-SP et 55,5% des patients SEP-PP à 18 mois (165) mais de plus amples études cliniques restent nécessaires avant de poser toute conclusion.

Tableau 17 Cyclophosphamide (Endoxan®)

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| <b>DCI</b>                       | Cyclophosphamide   |
| <b>Utilisation Hors AMM</b>      |  |
| <b>Mode d'administration</b>     | Perfusion IV   |
| <b>Posologie</b>                 | Entre 500 et 1 500 mg par m <sup>2</sup> de surface corporelle une fois par mois, à adapter selon l'efficacité et la tolérance   |
| <b>Contre-indications</b>        | <p>Hypersensibilité au PA ou un des excipients</p> <p>Infections aiguës</p> <p>Aplasie ou dépression médullaire</p> <p>Troubles urinaires (obstruction à l'écoulement, infections des voies urinaires)</p> <p>Grossesse et allaitement</p> |
| <b>Modalités de conservation</b> | A température ambiante, ne dépassant pas 25°C  |

Le Cyclophosphamide possède certaines toxicités qui expliquent en partie sa place en troisième ligne. Parmi celles-ci on retrouve :

- Une toxicité hématologique avec myélodépression (anémie, leucopénie)
  - o Surveillance de la formule sanguine : contrôler la NFS avant chaque administration et régulièrement au cours du traitement
  - o Ne pas administrer de Cyclophosphamide lorsque le nombre de leucocytes est inférieur à 2 500 cellules/mm<sup>3</sup> et/ou le nombre de plaquettes est inférieur à 50 000 cellules/mm<sup>3</sup>
- Une toxicité pour les voies rénales et urinaires (cystite hémorragique, pyélite, urétérite et hématurie)

- Surveillance particulière : vérification de l'absence d'obstruction urinaire avant l'instauration du traitement, hydratation très importante pour majorer la diurèse, analyses urinaires régulières
- Une toxicité cardiaque : myocardite, troubles du rythme
- Une toxicité pulmonaire
- Une reprotoxicité :
  - génotoxique et mutagène dans les cellules somatiques et germinales
    - Homme et femme ne doivent pas concevoir d'enfant pendant le traitement, ni pendant les 12 mois suivant l'arrêt du traitement pour les femmes et 6 mois pour les hommes
  - Toxicité sur la spermatogénèse et l'ovogénèse : le Cyclophosphamide peut induire une stérilité.

Parmi les autres effets indésirables, on peut retrouver fréquemment une chute des cheveux, des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, inflammation des muqueuses), des infections opportunistes, une anomalie du bilan hépatique et des troubles liés à l'injection (fièvre, frissons, asthénie). Enfin, le Cyclophosphamide provoque une augmentation du risque de malignité qui est dose dépendante, il n'est ainsi pas recommandé de dépasser 80 à 100 g de dose cumulée, ce qui explique qu'au même titre que la Mitoxantrone, le Cyclophosphamide peut être retrouvé dans un schéma de stratégie d'induction, sur une période de deux à trois ans mais rarement plus en pratique.

### III. PRISE EN CHARGE DES SYMPTOMES

Comme vu précédemment, la sclérose en plaques étant une maladie neurodégénérative affectant les gaines de myéline des neurones, elle entraîne, selon la localisation et l'activité des lésions inflammatoires, tout un faisceau de symptômes cliniques qui vont affecter la qualité de vie du patient de façon plus ou moins sévère. Il est difficile d'établir une liste exhaustive des symptômes que peut ressentir un malade, mais on peut citer : fatigue, déficience cognitive, dépression et troubles de l'humeur, douleurs, spasticité, tremblements, difficultés à marcher, troubles visuels, troubles vésico-sphinctériens, troubles des fonctions sexuelles...

En plus des traitements de fond et des traitements des poussées, qui visent à réduire l'inflammation et les nouvelles lésions neuronales et qui peuvent donc potentiellement freiner l'apparition des symptômes, il convient aussi d'apporter un traitement symptomatique plus spécifique afin d'apporter au patient une prise en charge globale de sa pathologie.

#### - La fatigue (89,166) et troubles associés

La fatigue est un symptôme difficile à appréhender mais aussi un des plus fréquemment retrouvés chez les malades. Après avoir éliminé d'autres causes possibles, iatrogènes, métaboliques ou organiques, il convient d'apporter en plus du traitement de fond un traitement plus spécifique.

Il faut tout d'abord évaluer si la fatigue est présente seule ou si elle est associée à un trouble dépressif ou de l'humeur. Dépression et fatigue sont en effet étroitement liées, il convient donc dans ce cas d'apporter une aide psychologique et un traitement antidépresseur ou régulateur de l'humeur en privilégiant les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Les antidépresseurs tricycliques sont à éviter dans la mesure où ils peuvent aggraver certains symptômes déjà potentiellement présents avec la maladie tels que la constipation, la rétention urinaire ou la somnolence.

Ensuite il faut rechercher d'éventuels troubles du sommeil, les malades de SEP étant plus à risque que la population générale de présenter des troubles de l'endormissement, des réveils nocturnes ou des réveils précoces. L'insomnie d'endormissement est souvent liée aux douleurs et à l'anxiété chez ces malades, alors que les réveils nocturnes sont davantage causés par les troubles urinaires. Il

convient donc de traiter les troubles du sommeil selon leur étiologie lorsqu'une cause spécifique peut être identifiée.

Au niveau des traitements pharmacologiques, il existe principalement deux molécules utilisées : l'Amantadine (Mantadix®) et le Modafinil (Modiolal®). Cependant, aucune des deux ne possède d'AMM dans cette indication.

L'Amantadine est un agent antiviral dirigé contre les virus *Influenzae* de type A et utilisé en infectiologie contre la grippe, mais aussi en neurologie dans la maladie de Parkinson pour son action pro-dopaminergique. Son mécanisme d'action reste mal connu et les données sur son efficacité sur la fatigue restent trop peu nombreuses pour déterminer des recommandations. En pratique, elle reste la molécule la plus prescrite contre la fatigue, à la posologie de 100 mg deux fois par jour. Les effets indésirables sont peu fréquents et le plus souvent mineurs, les plus souvent retrouvés étant insomnie, anxiété et cauchemars, et ils se dissipent à l'arrêt du traitement.

Le Modafinil est un médicament traditionnellement utilisé dans la prise en charge de la narcolepsie. C'est un psychostimulant dont la posologie est de 100 mg en général deux fois par jour. Cette dose est parfois augmentée à 400 mg par jour. Les premières données étaient encourageantes dans son efficacité contre la fatigue chez les patients SEP mais dernièrement, deux essais thérapeutiques ne concluent à aucune différence entre le groupe traité et le groupe placebo (166). D'après certaines données, le Modafinil permettrait seulement de diminuer la somnolence sans agir sur la sensation de fatigue. D'un point de vue effets indésirables, les plus fréquents sont : céphalée, nervosité, irritabilité, anxiété, nausées.

D'autres molécules sont évoquées pour traiter cette fatigue mais ne sont que très peu rencontrées en pratique car peu documentées, telles que l'aspirine, la Prokarine, la L-carnitine et l'Aminopyridine.

Enfin, il peut être envisagé des options non médicamenteuses. Parmi celle-ci, on peut citer la pratique d'une activité physique adaptée aux capacités du patient, des thérapies cognitivo-comportementales mais aussi des interventions éducationnelles visant à aider à la gestion de la fatigue, où le patient doit prioriser et fractionner ses activités dans la journée selon leur importance et leur impact sur cette dernière.



- La spasticité

La spasticité, définie comme un accroissement du tonus musculaire qui entraîne une rigidité musculaire, des spasmes et/ou des contractures, toucherait jusqu'à 8 patients sur 10 à un moment ou un autre de leur maladie. Sa fréquence augmente avec l'âge et l'ancienneté de la maladie. Variable d'une personne à une autre, elle peut être soit localisée soit plus généralisée, touchant préférentiellement les membres inférieurs. Cette spasticité peut parfois avoir de fortes répercussions sur la qualité de vie du malade en entraînant des difficultés quotidiennes et une perte d'autonomie.

Certaines options thérapeutiques existent et sont actuellement utilisées, dont deux myorelaxants qui ont fait preuve de leur efficacité et ont l'indication : contractions spastiques dues à la sclérose en plaques.

Le premier de ces médicaments est le Baclofène (Liorésal®). C'est un médicament d'action centrale qui agit grâce à son analogie structurale avec l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA). Il ralentit ainsi la transmission des réflexes par fixation sur les récepteurs au GABA<sub>B</sub> présents dans la moelle épinière. Le Tizanidine (Sirdalud®), agoniste noradrénergique, possède une efficacité semblable au Baclofène. Il n'a cependant pas encore d'AMM mais peut être utilisé dans cette indication en cas de contre-indication au Baclofène car il est soumis à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU).

D'autres traitements peuvent être retrouvés pour diminuer la spasticité mais contrairement à ceux sus-cités, leur efficacité reste insuffisamment démontrée pour que leur utilisation soit recommandée : le Dantrolène (Dantrium®), la Gabapentine (Neurontin®)... Certaines benzodiazépines telles que le clonazépam ou le diazépam peuvent aussi être envisagées.

Ces médicaments possèdent des effets indésirables communs, dont une majoration de la sédation. Il est donc important de trouver la bonne balance afin de corriger au mieux la spasticité sans amplifier les troubles de la cognition ou ralentir la mobilité.

Dernièrement, le Sativex® (nabiximols) est aussi apparu comme alternative aux médicaments déjà sur le marché. C'est un médicament sous forme de spray buccal à base de deux extraits de cannabis, le delta-9-tétrahydrocannabinol et le

cannabidiol, ayant obtenu en France son AMM en janvier 2014 pour la spasticité en cas d'échec des autres thérapeutiques *per os*. Son effet agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 entraîne une modulation de la libération des neurotransmetteurs dont une diminution de la libération du glutamate, neurotransmetteur exciteur, ce qui permettrait d'améliorer la raideur musculaire et donc la fonction motrice. Cependant, pour des raisons économiques, ce médicament disponible dans 17 pays européens ne l'est toujours pas en France faute d'accord trouvé entre le Comité économique des produits de santé et le laboratoire le commercialisant.

Enfin, lorsque la spasticité est sévère, il existe d'autres alternatives. Le Baclofène peut être administré par infusion intrathécale en continu par l'intermédiaire d'une pompe installée chirurgicalement dans une poche sous la peau de l'abdomen et qui libère ainsi le médicament proche de la moelle épinière. Cette solution est envisagée lorsque la spasticité est diffuse sur les membres inférieurs. Le spécialiste peut aussi décider d'avoir recours à l'injection intramusculaire de toxine botulique lorsque le nombre de groupes musculaires atteints est réduit. En effet, la dose maximale recommandée ne permet pas de traiter un territoire étendu par cette technique. De la même façon, lorsque l'atteinte est sévère mais localisée, le phénol peut être utilisé. L'injection du phénol entraîne une « neurolyse chimique » du nerf, c'est-à-dire une destruction de ce dernier. Son injection près d'un nerf moteur responsable d'une spasticité provoque donc un relâchement musculaire sur le territoire concerné.

Enfin, une approche rééducative peut être associée aux mesures pharmacologiques. On peut par exemple citer la kinésithérapie avec les étirements des muscles spastiques que l'on retrouve dans les programmes de gestion de la fatigue, le yoga, la cryothérapie ou la stimulation nerveuse électrique transcutanée.

- Déficiência cognitive (167)

La prise en charge des troubles cognitifs passe par des traitements psychologiques et/ou une réadaptation cognitive. A ce jour, il n'existe aucun traitement recommandé et reconnu efficace dans leur prise en charge, que ce soit dans le cadre d'une sclérose en plaques ou de n'importe quelle autre pathologie comprenant une dégénérescence cognitive. La principale classe pharmacologique utilisée dans cette indication était les anticholinestérasiques (Rivastigmine, Donépézil,

Mémantine), également utilisés dans la maladie d'Alzheimer, mais aucune étude n'a permis de démontrer une efficacité supérieure à un placebo, ce qui a d'ailleurs conduit à leur déremboursement en 2018.

La stratégie de remédiation cognitive présente des résultats intéressants. Elle est pratiquée par un neuropsychologue, en groupe ou individuellement, et comprend une partie éducationnelle sur le fonctionnement cérébral et une partie pratique avec des exercices à appliquer afin de travailler certaines fonctions : la mémoire, le langage, les fonctions exécutives... Cette stratégie vise aussi à apporter au patient des aides et des techniques pour lui permettre d'adapter son environnement à ses difficultés.

- Troubles vésico-sphinctériens (168)

- o Troubles urinaires

Ces troubles sont liés à une altération des nerfs responsables du contrôle vésical et peuvent être variés et différents d'un patient à un autre. Selon le trouble rencontré, le traitement sera adapté.

En cas d'hyperactivité vésicale, caractérisée par un nombre anormalement élevé de mictions par jour accompagné ou non de fuites urinaires et d'envie impérieuse d'uriner, on aura recours aux antispasmodiques urinaires tels que Ceris®, Ditropan® ou Vesicare®. Par leur action anticholinergique, ces médicaments antagonisent l'action de l'acétylcholine sur ses récepteurs sur le muscle détrusor et provoquent donc une diminution de sa contractibilité, ce qui diminue les contractions vésicales et la pression intravésicale. Ils présentent des effets indésirables de type atropinique, communs à leur classe (sécheresse buccale, **constipation**, vision floue, mydriase, tachycardie, nausées, dyspepsies, agitation, troubles de la miction...). Si l'hyperactivité vésicale est trop sévère, l'injection de toxine botulique peut être pratiquée avec un apprentissage obligatoire des auto-sondages.

En cas d'hyperactivité du sphincter entraînant une rétention urinaire, la classe des alpha-bloquants est celle qui permet d'entraîner un effet antagoniste des récepteurs alpha-1-adrénrgiques situés au niveau de la prostate, du trigone vésical et de l'urètre, ce qui conduit à une diminution de la pression urétrale et donc une diminution de la résistance au flux urinaire lors de la miction. Dans cette classe, on retrouve notamment l'Alfuzosine (Xatral®) et la Tamsulosine (Omix®, Josir®).

En cas de rétention urinaire résistante à ces traitements, la pratique d'auto-sondages urinaires peut être apprise au patient.

- Constipation

La prise en charge de la constipation repose sur la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. Il faut veiller à ce que le patient ait une hydratation suffisante et un régime comprenant un apport en fibres. En cas d'échec, le patient pourra être orienté vers la prise de laxatifs osmotiques tels que le Lactulose (Duphalac®), le Macrogol 3350 (Movicol®) ou 4000 (Forlax®), ou éventuellement vers la prise de laxatifs par voie rectale en cas de dyschésie. Enfin, en cas d'atonie intestinale, c'est-à-dire de diminution des contractions intestinales provoquant un ralentissement du transit et potentiellement une constipation, le Mestinon® (pyridostigmine) peut être indiqué.

- Troubles sexuels

Ils sont très fréquents puisqu'ils touchent 45% des patients dans les 10 premières années et plus de 70% après 15 ans de maladie.

Chez les femmes, c'est une diminution de la lubrification, des troubles sensitifs de la zone génitale et périnéale (fourmillements, picotements...) qui vont être cités avec une perte de libido associée. Des crèmes aux œstrogènes ou des ovules vaginaux peuvent être proposés pour diminuer la sécheresse vaginale et les douleurs ou brûlures consécutives.

Chez les hommes, les troubles de l'érection sont les plus fréquents, s'amplifiant au cours des années. Les troubles sensitifs de la zone périnéale sont aussi possibles et il existe également des troubles de l'éjaculation. Sildénafil, Tadalafil et Vardénafil sont tous trois des inhibiteurs de la phosphodiesterase-5 ayant prouvé leur efficacité dans cette indication. En cas de non efficacité, des injections intra-caverneuses d'Alprostadil (Edex®) peuvent être envisagées.

- Troubles de la marche (169)

La Fampridine (Fampyra®) est le premier médicament à avoir eu une AMM dans cette indication. Il se présente sous la forme de comprimés à administrer par voie orale. C'est un inhibiteur des canaux potassiques qui permet d'améliorer la conduction de l'influx nerveux. La plupart des effets indésirables retrouvés sont

mineurs : troubles de l'équilibre, des céphalées, des paresthésies, des douleurs, des dorsalgies, de la fatigue et des insomnies. Cependant, à la posologie de 30 mg par jour, des convulsions ont été rapportées. Les crises épileptiques sont un effet indésirable inquiétant à prendre en compte avant toute prescription même si elles restent rares. Enfin, l'efficacité de la Fampridine varie d'un malade à un autre.

La kinésithérapie peut aussi être intéressante pour réduire les raideurs musculaires et travailler certains muscles et ainsi impacter positivement les troubles de la marche.

#### - Douleur (170)

La douleur dans la sclérose en plaques peut prendre différentes formes et il convient donc en premier lieu de la caractériser afin d'opter pour le traitement optimal.

Les douleurs neuropathiques sont les plus fréquemment rencontrées, elles peuvent être traitées par la prise d'antidépresseurs tricycliques ou des antiépileptiques. En traitement de première intention pour les douleurs continues, le choix se portera sur un antidépresseur tricyclique (Amitriptyline – Laroxyl®), un antiépileptique (Gabapentine - Neurontin®) ou un antidépresseur inhibant la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Pour les douleurs paroxystiques (névralgie du trijumeau, signe de Lhermitte, spasmes toniques douloureux), le traitement de premier choix est la Carbamazépine (Tegretol®). La neurostimulation électrique transcutanée (TENS) peut également avoir un effet bénéfique sur ce type de douleurs.

Des douleurs peuvent également être « secondaires » à la maladie et ne pas être liées directement à l'atteinte du système nerveux. On peut par exemple évoquer les raideurs musculaires, la spasticité... pour lesquelles nous avons évoqué les traitements précédemment.

En cas d'insuffisance de ces traitements, le recours aux antalgiques de palier II ou III peut être envisagé mais leur place dans la stratégie thérapeutique reste mal définie.

Enfin, les traitements de fond peuvent aussi induire des douleurs : maux de tête, douleurs au site d'injection... Ces dernières peuvent être soulagées par la prise

d'antalgiques antipyrétiques et par la mise en place de certains conseils : varier les sites d'injection, prise anticipative d'antalgique...

#### **IV. AVANCEES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES PROGRESSIVE (SEP-PP ET SEP-SP)**

Alors que la forme rémittente de la sclérose en plaques est aujourd'hui mieux connue et qu'un certain nombre d'options thérapeutiques sont dorénavant disponibles pour sa prise en charge, la forme progressive de la sclérose en plaques reste quant à elle plus difficile à traiter, faute de médicaments efficaces, c'est pourquoi cette partie se concentra exclusivement sur les avancées thérapeutiques porteuses d'espoir pour cette forme.

En ce qui concerne la forme secondairement progressive, il existait déjà certains médicaments possédant l'AMM dans cette indication : les interférons  $\beta$ 1A et  $\beta$ 1B ainsi que la Mitoxantrone en deuxième intention pour les formes plus agressives. En revanche, en ce qui concerne la forme progressive primaire, il n'existait jusqu'à encore récemment aucune option pharmacologique ayant fait ses preuves quant aux bénéfices apportés. Les médicaments utilisés chez les malades de SEP progressive visent les poussées lorsque celles-ci sont présentes, mais aucun traitement ciblant la progression même de la maladie n'est disponible à ce jour. Trois principales voies ont été évoquées : puisque la sclérose en plaques est due à une inflammation et une démyélinisation conduisant à une neurodégénérescence, il s'agit de trouver en complément des traitements immunomodulateurs à action anti-inflammatoire, des traitements qui permettraient une remyélinisation et une neuroprotection. Depuis 2018, l'Ocrelizumab (Ocrevus®) représente une véritable avancée pour les malades concernés puisque c'est le premier traitement développé pour lequel des améliorations dans le cas d'une SEP-PP ont été observées. D'autres médicaments pourraient arriver prochainement en France tels que le Siponimod (approuvé par la FDA en 2018).

## A. Traitements en phase III ou disponibles sur le marché

### 1. Approche anti-inflammatoire

#### a) Ocrelizumab (Ocrevus®)(171–173)

L'Ocrelizumab est un anticorps monoclonal ciblant l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes B matures et mémoires. Il s'agit du premier traitement pharmacologique homologué par la FDA et l'EMA, indiqué dans la prise en charge des SEP-RR sévères (en traitement de deuxième ligne) et des SEP-PP.

Tableau 18 Ocrélizumab (Ocrevus®)

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>DCI</b>                   | Ocrelizumab  |
| <b>Indications</b>           | SEP-PP aux stades <b>précoces</b><br>SEP-RR sévères  |
| <b>Mode d'administration</b> | Perfusion IV   |
| <b>Posologie</b>             | 300 mg en deux injections à deux semaines d'intervalle puis 600 mg tous les 6 mois   |
| <b>Contre-indications</b>    | Hypersensibilité au PA ou aux excipients<br>Déficit immunitaire et infections actives en cours<br>Affections malignes évolutives |

Le mécanisme d'action précis de l'Ocrelizumab n'est pas encore totalement connu. Néanmoins, il est admis que son administration entraîne une réduction du nombre et de la fonction des lymphocytes B exprimant l'antigène CD20 à leur surface. Une fois lié aux cellules cibles, l'Ocrelizumab entraîne une déplétion en lymphocytes B exprimant le CD20 par plusieurs mécanismes : phagocytose cellulaire dépendante des anticorps, cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, cytotoxicité dépendante du complément et apoptose. La capacité de repopulation en

lymphocytes B à l'arrêt du traitement est conservée. Les lymphocytes T et l'immunité innée ne sont pas affectés par ce traitement.

L'étude ORATORIO a été menée de 2011 à 2015 sur 732 patients SEP-PP de 18 à 55 ans de façon randomisée et en double aveugle versus placebo. Le critère de jugement principal était la durée avant la progression du handicap. Cette progression était définie comme une augmentation de 1 point sur le score EDSS si ce dernier était inférieur ou égal à 5,5 à l'inclusion ou une augmentation de 0,5 points sur le score EDSS s'il y était supérieur. Le pourcentage de patients avec une progression du handicap confirmée à 12 semaines après 120 semaines de suivi, était de 36,3% (n=177/488) des patients du groupe Ocrelizumab et 43,4% (n=106/244) des patients du groupe placebo. Cependant, la différence d'efficacité entre le groupe placebo et le groupe Ocrelizumab n'était pas retrouvée chez les plus de 45 ans ni chez ceux présentant des lésions T1+ au galidonium au moment de l'inclusion. En ce qui concerne les critères secondaires :

- Progression confirmée du handicap à **24 semaines** estimée à 32,7 % dans le groupe placebo versus 28,3 % dans le groupe Ocrelizumab
- Le temps de marche sur une distance de 25 pieds : variation de 55,10 % soit 1,55 secondes de plus par rapport à l'inclusion dans le groupe placebo et de 38,93% soit 1,39 secondes dans le groupe Ocrelizumab soit une réduction relative de 29,3 % de la progression du trouble
- Augmentation du nombre de lésions hyperintenses en T2 : a diminué de 3,4% dans le groupe Ocrelizumab et a augmenté de 7,4% dans le groupe placebo par rapport à l'inclusion
- Le volume cérébral, entre les semaines 24 et 120, a diminué de 1,1 % dans le groupe placebo et de 0,9 % dans le groupe Ocrelizumab.

L'étude OLYMPUS qui étudiait le Rituximab (mécanisme d'action similaire) chez des patients SEP-PP versus placebo n'a quant à elle pas abouti à la mise en évidence d'une différence entre les deux groupes. Cela peut s'expliquer par le fait que la population étudiée allait ici jusqu'à 65 ans et incluait les patients jusqu'à 4 ans après la pose du diagnostic. L'étude plus approfondie des résultats mettait en évidence des sous populations plus réceptives au traitement comme dans l'étude



ORATORIO. Ce traitement est donc à instaurer aux stades précoces de la maladie afin d'obtenir des résultats favorables.

En ce qui concerne l'administration, celle-ci doit se faire en milieu hospitalier par des médecins spécialistes. Le patient doit être surveillé pendant l'heure suivant la fin de la perfusion et doit être prévenu du risque de réaction liées à la perfusion qui peut apparaître dans les 24 heures. Pour éviter ces réactions liées à la perfusion, une prémédication doit être donnée. Elle est composée de :

- 100 mg de méthylprednisolone en IV (30 minutes avant la perfusion)
- Un antihistaminique (30 à 60 minutes avant)
- Un antipyrétique type paracétamol (0 à 60 minutes avant).

Ces réactions à la perfusion surviennent plus généralement dans les 24h suivant la première perfusion. Plusieurs symptômes peuvent être retrouvés : un prurit, un rash, une urticaire, un érythème, une irritation de la gorge, une douleur oropharyngée, une dyspnée, un œdème pharyngé ou laryngé, des bouffées vasomotrices, une hypotension (interrompre tout traitement antihypertenseur avant la perfusion), de la fièvre, une fatigue, des céphalées, des étourdissements, des nausées et une tachycardie.

Parmi les effets indésirables notables on note une augmentation du risque tumoral (particulièrement du cancer du sein) ainsi qu'un risque potentiel de LEMP qui devront donc faire partie du suivi à long terme, une augmentation du risque d'apparition d'infections sévères en lien avec des diminutions des IgG et IgM ainsi qu'une neutropénie fréquemment observée et des réactions à la perfusion malgré une prémédication.

Malheureusement, la commission de transparence a dernièrement estimé que le Service Médical Rendue dans le cadre des SEP-PP précoces était insuffisant, aucun remboursement ne sera donc accordé dans cette indication et cela même si la SEP-PP est toujours dépourvue de traitement de fond efficace. Compte tenu du prix élevé de la molécule, il ne peut donc être prescrits aux malades concernés par cette forme de la maladie.

## b) Siponimod (Mayzent®) (174,175)

Le Siponimod est un modulateur sélectif des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate. Il a été approuvé par la FDA en mars 2019 en première intention pour le traitement de la SEP-SP du syndrome clinique isolé chez l'adulte. Le laboratoire fabricant a déposé une demande d'AMM en Europe mais celle-ci n'a pas encore été approuvée par l'Agence Européenne du Médicament et n'est donc pas disponible sur notre marché pour le moment.

Il appartient à la même classe que le Fingolimod et leur mode d'action est similaire : il empêche l'activation de cellules immunitaires, plus particulièrement les lymphocytes B et les lymphocytes T CD4+ et CD8+, et leur libération à partir des ganglions lymphatiques et du thymus, dans le système nerveux central.

Une étude de phase III, l'étude EXPAND, est actuellement menée pour évaluer l'efficacité du siponimod versus placebo chez 1645 patients SEP-SP. Sur 21 mois de traitement, les premiers résultats montrent :

- Une réduction du risque de progression (confirmé à 3 mois) de 21 % dans le groupe siponimod
- Une réduction de l'activité inflammatoire de la maladie
- Une réduction significative du risque de poussées et du nombre de nouvelles lésions T2 à l'IRM

Des analyses plus poussées menées dans des sous-populations suggèrent une efficacité plus importante chez les patients plus jeunes, présentant des poussées dans les 2 ans précédant la mise en place du traitement et avec un EDSS bas. Les études doivent pour l'instant être continuées notamment afin de déterminer les effets à long terme de ce traitement.

## 2. Approche remyélinisante (176)

L'organisme possède une certaine capacité endogène de remyélinisation. Grâce à l'utilisation de colorants sur des cerveaux de malades SEP décédés, les chercheurs ont pu constater, aux côtés des plaques de démyélinisation totale, l'existence de « shadow plaques », c'est-à-dire des plaques retenant faiblement le colorant et possédant un effet « ombragé » d'où leur nom. Ces « shadow plaques » correspondent aux faisceaux de myéline « réparés » mais pour lesquels la gaine de myéline est moins épaisse. Les précurseurs d'oligodendrocytes peuvent migrer vers

les plaques démyélinisées où ils vont se différencier en oligodendrocytes matures et permettre la remyélinisation des zones atteintes. Le deuxième type de cellules pour lesquels a été observée cette même capacité correspond aux cellules souches neuronales adultes, qui peuvent se différencier en oligodendrocytes matures et exercer à leur tour une remyélinisation qui aboutira dans ce cas à une gaine de myéline d'épaisseur normale avec un fonctionnement donc plus efficace qu'en cas de remyélinisation par les précurseurs d'oligodendrocytes.

Cette remyélinisation est un enjeu capital dans la prise en charge de la sclérose en plaques puisque c'est ce qui permet de limiter la dégénérescence neuronale et donc l'atrophie cérébrale. Étant insuffisante chez les malades SEP, l'enjeu est de développer des thérapies permettant de la renforcer. Deux méthodes font l'objet de recherche.

La première est la greffe de cellules souches pour laquelle on injecte des cellules souches pluripotentes induites (fibroblastes, cellules de la peau, reprogrammées en cellules indifférenciées et donc proches des cellules souches) dans l'espace sous arachnoïdien des méninges. Cette méthode est encore en phase I (toxicité) d'essais cliniques.

La deuxième approche consiste à essayer de favoriser la remyélinisation endogène qui est insuffisante chez les malades SEP. Plusieurs molécules sont en cours de développement, dont l'Opicinumab. L'Opicinumab est un anticorps anti-LINGO-1 actuellement testé en phase II (essai de différentes doses). La protéine LINGO-1, présente uniquement au niveau du système nerveux central, participe à bloquer la différenciation des cellules en oligodendrocytes matures, la bloquer pourrait donc potentiellement favoriser une plus forte remyélinisation. La première phase (toxicité) n'a pas mis en évidence d'effets indésirables majeurs et les recherches se poursuivent. D'autres molécules prometteuses dans les modèles animaux expérimentaux sont aussi à l'essai : Clemastine, Bexaroten...

Les recherches dans cette approche représentent un nouvel espoir pour la prise en charge de la sclérose en plaques, notamment pour la forme progressive, puisque l'enjeu n'est pas seulement de stopper la progression du handicap mais aussi de le reculer.

### 3. Approche neuroprotectrice

#### a) Biotine à haute dose (Qizenday®) (177)

La biotine a été testée dans les SEP-PP et SP à très haute dose (10 000 fois la dose journalière recommandée). La biotine, vitamine B8 ou H, est une coenzyme que l'on retrouve dans la synthèse des vitamines B9 et B12 ainsi que dans le métabolisme des acides gras. D'après les études, la biotine pourrait augmenter la synthèse de certains acides gras qui interviennent dans la synthèse de la myéline, composée à 75% de lipides.

Il a été constaté chez les patients traités par MD1003 pendant l'essai clinique MS-SPI une amélioration à 12 mois ainsi qu'une diminution du risque de progression de la maladie. Cette étude a été menée sur 154 patients (critères d'inclusion : SEP progressive dont la maladie a progressé au cours des deux dernières années et EDSS compris entre 4,5 et 7) et les résultats furent les suivants :

- 12,6 % des patients ayant reçu une dose quotidienne de MD1003 contre 0 de ceux ayant reçu le placebo ont présenté une régression du handicap à 12 mois se caractérisant par une diminution d'un point sur l'échelle EDSS (ou 0,5 pour les EDSS > à 6 à l'inclusion)
- Réduction de la progression du handicap
- Innocuité semblable au placebo.

Suite à ces résultats, la biotine à haute dose a été commercialisée sous le nom de Qizenday et est depuis 2016 disponible uniquement en hôpitaux, grâce à une ATU (Tableau 19).

Tableau 19 Biotine (Qizenday®)

|  |  |
|--|--|
| <b>DCI</b>   | Biotine  |
| <b>Indications – HORS AMM</b> - SEP-PP et SP sans poussées depuis 1 an |  |
| <b>Mode d'administration</b>   | VO (gélules)   |
| <b>Posologie</b>   | 100 mg trois fois par jour   |
| <b>Contre-indications</b>  | Hypersensibilité au PA ou aux excipients<br>Grossesse et allaitement |

Certaines mesures doivent cependant être prises en compte lors d'un traitement par biotine à haute dose. Tout d'abord, ce traitement peut interférer et fausser certaines analyses biologiques (notamment pour le suivi de la fonction thyroïdienne) pour lesquelles la biotine est utilisée. Il faut également être prudent chez les diabétiques et les épileptiques pour respectivement des augmentations des risques des hypoglycémies et des convulsions.

Enfin, des cas d'aggravations sévères de la maladie avec un regain de l'inflammation ont été rapportés après l'utilisation de Qizenday avec pour certains une amélioration à l'arrêt du traitement. Le mécanisme par lequel la biotine provoquerait une rechute chez certains patients n'est pas encore élucidé, son influence sur l'activité des mitochondries pourrait être en cause.

L'ATU a été délivré en 2016 en attendant les résultats finaux d'études qui étaient menées par le laboratoire. Cependant, en 2017, le laboratoire développant Qizenday® retire sa demande d'AMM européenne, préférant attendre les résultats d'une étude menée aux Etats-Unis, résultats qui devraient être connus en 2020. Le Qizenday® perd suite à cela son remboursement, mais le laboratoire continue de fournir gratuitement aux pharmacies hospitalières la molécule pour les patients qui étaient déjà sous traitement avant octobre 2018 et pour lesquels une efficacité a été observée, toute absence d'amélioration devant entraîner l'arrêt de ce traitement.

Actuellement, aucun nouveau patient français ne peut donc être inclus et bénéficier de ce traitement.

b) Simvastatine (178)

La Simvastatine est un médicament hypocholestérolémiant, bien connu dans la prise en charge de pathologies cardiovasculaires, actuellement en étude de phase III pour les bénéfices qu'elle pourrait apporter dans la SEP-SP. La Simvastatine empêcherait l'activation des lymphocytes T pathogènes et leur pénétration dans le SNC, ce qui lui conférerait des propriétés anti-inflammatoires et neuroprotectrices.

Une première étude, nommée MS-STAT, a été réalisée sur 140 personnes. De fortes doses de Simvastatine (80 mg) ont été données et les résultats comparés versus placebo. Les résultats, prometteurs, furent les suivants :

- Réduction significative de l'atrophie cérébrale
- Ralentissement de la détérioration de la capacité fonctionnelle (évaluation par échelle EDSS)
- Amélioration de la qualité de vie (Score MSIS-29 et autoévaluation des patients)
- Amélioration de la fonction du lobe frontal.

Suite à ces résultats, une phase III conduite sur 1180 patients pour évaluer la progression du handicap à la suite du traitement a débuté en 2017. Les résultats sont attendus pour 2023.

## **B. Médicaments en phase II**

### 1. Etude MS-SMART (Amiloride, Fluoxétine et Riluzole) (179)

L'étude MS-SMART concerne trois molécules déjà sur le marché mais dans des indications autres que la sclérose en plaques. L'étude menée visait à étudier leur efficacité contre la progression de la forme progressive de la SEP.

L'Amiloride est un médicament à visée cardiovasculaire, actuellement utilisé dans la prise en charge d'œdèmes, d'hypertension artérielle et d'ascites des cirrhotiques. C'est un épargneur de potassium souvent retrouvé en association à un traitement diurétique, il possède en outre des propriétés natriurétiques, diurétiques et antihypertensives modérées. L'hypothèse actuelle est que son influence sur les échanges ioniques pourrait être bénéfique dans la SEP. En effet, en réduisant la

quantité d'ions sodium et calcium, il pourrait ainsi diminuer les lésions axonales provoquées par ces derniers. Il permettrait ainsi de réduire l'atrophie cérébrale.

La Fluoxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine utilisé dans la prise en charge des troubles dépressifs, obsessionnels compulsifs et alimentaires. La Fluoxétine favoriserait la synthèse de molécules nécessaires au maintien de la fonction nerveuse et empêcherait la dégénérescence des neurones.

Le Riluzole est utilisé dans la prise en charge de la sclérose latérale amyotrophique par son mécanisme qui serait antiglutamate. Le glutamate serait responsable de la mort cellulaire au niveau neuronal.

L'Amiloride fut testé à 5 mg deux fois par jour, la Fluoxétine 20 mg deux fois par jour et le Riluzole à 50 mg deux fois par jour, chez 445 patients SEP-SP qui recevaient soit une des trois molécules soit le placebo. Cependant, les résultats sortis en 2018 ne furent pas positifs. Aucune différence significative ne fut observée quant à l'atrophie cérébrale, la progression du handicap et la dégénérescence cognitive.

## 2. Ibudilast (180)

L'Ibudilast est un inhibiteur de phosphodiesterase non sélectif. Ses effets seraient multiples et permettraient de diminuer l'inflammation neuronale et favoriser la neuroprotection : inhibition de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF  $\alpha$ ), promotion de la synthèse d'une cytokine anti-inflammatoire (IL-10) et des facteurs neurotrophes responsables de la croissance et de la survie neuronale.

L'étude SPRINT-MS est réalisée sur 255 patients atteints soit de SEP-SP soit de SEP-PP. Le premier groupe a reçu de l'Ibudilast deux fois par jour pour une posologie journalière de 100 mg pendant deux ans, pendant que le groupe témoin recevait un placebo. Le premier critère d'efficacité était l'atrophie cérébrale. Chez les patients ayant reçu la molécule, l'atrophie cérébrale a été réduite de 48% par rapport au groupe placebo. Le deuxième paramètre d'évaluation portait sur la tolérance au traitement. Par rapport au groupe placebo, il a été rapporté davantage de troubles gastro-intestinaux, de dépression, de fatigue et de maux de tête. Cette étude devra donc être suivie par une phase III de plus grande envergure, afin de confirmer l'effet de l'Ibudilast sur la réduction de la vitesse de progression de l'atrophie cérébrale et

d'établir si cette molécule a un impact sur la progression du handicap et la qualité de vie des patients.

### 3. Acide lipoïque

L'acide lipoïque, ou acide alpha-lipoïque, est une molécule antioxydante retrouvée dans l'alimentation animale (viande rouge, foie...) ou végétale (épinards, brocolis, tomates, choux de Bruxelles, pommes de terre, pois et riz) qui peut aussi se prendre sous forme de complément alimentaire. Elle diminue l'action des radicaux libres et les lésions tissulaires qu'ils provoquent, pouvant ainsi potentiellement réduire l'inflammation et le handicap dans la SEP.

Un essai clinique a comparé les différences observées entre un groupe recevant 1200 mg d'acide lipoïque par jour pendant deux ans et un groupe témoin recevant un placebo. L'atrophie cérébrale, observée par IRM, était 68% moins importante chez les patients ayant reçu l'acide lipoïque et ce de manière significative. Le test de la marche chronométré était aussi amélioré et le nombre de chutes réduit. Cependant, cet essai a porté sur un nombre réduit de patients (51 atteints de SEP-SP), et d'autres études doivent être menées afin de confirmer ou non ces premiers résultats.



## CONCLUSION

La sclérose en plaques reste à ce jour une maladie chronique complexe, aux multiples facettes. Ses multiples facteurs de risque et leurs mécanismes ainsi que sa physiopathologie restent difficiles à comprendre. Son évolution clinique et les symptômes engendrés demandent une prise en charge lourde et complexe dont l'assurance de l'efficacité échappe parfois aux professionnels de santé. Ses conditions d'apparition restent peu précises, avec une multitude de causes pointées, même s'il est dorénavant admis clairement que la génétique ainsi que certains facteurs environnementaux exercent une influence sur son déclenchement. Des nouvelles études permettent régulièrement d'apporter des réponses plus précises sur ces questions, mais en soulèvent également de nouvelles. Grâce à ces nouvelles données, la prise en charge proposée aux patients pourra être de plus en plus globale et adaptée, car c'est en passant par une meilleure connaissance de la maladie, de ses facteurs de risque, de ses modes d'action et d'évolution que des traitements davantage efficaces pourront être mis au point et disponibles pour le patient.

Les stratégies adoptées actuellement en matière de traitement visent à retarder l'évolution de la maladie et à soulager le patient en améliorant sa qualité de vie grâce à plusieurs leviers : traitement des poussées, traitement des symptômes, traitement de fond, ainsi qu'une prise en charge plus générale, pluridisciplinaire, avec l'intervention de plusieurs acteurs : neurologues spécialisés, kinésithérapeutes, psychologues, infirmières spécialement formées...

Les options thérapeutiques disponibles ont considérablement évolué ces dernières années. L'arrivée de formes orales représente aussi une véritable avancée pour les patients pouvant en bénéficier, puisque cela leur permet une prise plus facile et ne nécessite pas de se rendre régulièrement à l'hôpital comme c'est le cas pour certains médicaments de la réserve hospitalière (ocrelizumab, alemtuzumab, natalizumab, mitoxantrone). Cependant, avec la disponibilité de certains traitements en ville, le patient est moins encadré et peut se retrouver, une fois à son domicile, avec des questions sans réponses. Dans ce contexte, le pharmacien d'officine trouve une place importante et représente un interlocuteur, puisqu'il rencontre régulièrement le patient et est plus facilement accessible qu'un autre professionnel de santé. Il peut

s'entretenir facilement avec le patient, l'accompagner et en cas de besoin, l'orienter vers les spécialistes adéquates.

En effet, la prise en charge de la sclérose en plaques ne se limite pas à la délivrance d'un traitement de fond. C'est une maladie complexe pour laquelle le suivi prend en compte de nombreux paramètres : tout d'abord la compréhension de la maladie et des traitements par le patient, mais aussi la surveillance d'effets indésirables potentiellement graves, la prise en charge des symptômes, un accompagnement psycho-social...

La pharmacie d'officine bénéficie de nombreux atouts tels que : proximité géographique (avec 22 000 pharmacies sur l'ensemble du territoire français), facilement et rapidement accessible alors que l'accès à un spécialiste peut se révéler long et compliqué, relation de confiance instaurée avec le patient, connaissance du patient (suivi sur plusieurs années, connaissance de son entourage, de ses moyens), suivi de l'évolution de la maladie... Ainsi, le pharmacien d'officine a une place privilégiée pour : être alerté par des signes évocateurs et évoquer des observations au médecin généraliste (qui a son tour pourra orienter le patient vers un neurologue selon ses conclusions), aider à la compréhension de la maladie après un diagnostic ou lors de l'évolution, aider aussi à la compréhension des traitements que ce soit lors d'une première délivrance ou lors d'un changement de traitement, promouvoir le bon usage des médicaments et favoriser une bonne observance, informer sur la bonne prise des médicaments et les bonnes techniques d'administration, aider à l'apprentissage de l'autosurveillance et enfin, soutenir et accompagner les patients.

Depuis quelques années, l'éducation thérapeutique commence à s'ancrer dans le milieu. Le pharmacien peut ainsi se former en ETP pour acquérir les compétences relationnelles, pédagogiques et méthodologiques nécessaires à sa bonne exécution pour accompagner au mieux le patient. Selon l'OMS, l'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Lors de ces entretiens, le pharmacien peut sensibiliser sur les points importants et aider le patient à acquérir certaines compétences importantes dans le cadre de la SEP :

- Techniques d'auto-injections et soins adéquats, prémédication

- Modalités de prises par voie orale pour diminuer les effets indésirables, sensibiliser à l'importance de l'observance et essayer de l'évaluer
- Surveillance des effets indésirables liés au traitement SEP ou aux traitements symptomatiques
- Surveillance et reconnaissance des signes liés à une poussée inflammatoire (troubles visuels, moteurs, fatigue...)
- Surveillance de l'évolution des symptômes (aggravation de troubles déjà présents, apparition de nouveaux (troubles sphinctériens, troubles moteurs...))

Compte tenu des nouvelles avancées thérapeutiques et du fait que le nombre de traitement pouvant être délivré en ville est en augmentation, la perspective de voir entrer dans les officines de plus en plus de patients atteints de SEP va nécessiter des formations à l'ETP particulières. Ces patients auront des demandes de se voir réexpliquer des informations déjà délivrées par les professionnels consultés en amont voire des besoins d'informations complémentaires. Dans cette configuration, il serait intéressant que les pharmaciens puissent être beaucoup plus informés sur cette pathologie et ses traitements, que ce soit dans le cadre de sa formation initiale ou bien lors de formations complémentaires au cours de sa vie professionnelle. Des échanges avec les différents professionnels de santé spécialisés dans la prise en charge de cette maladie et les réseaux de prise en charge relais hôpital-ville s'avèrent intéressants pour que le pharmacien puisse pleinement jouer son rôle dans l'accompagnement du patient et participer à l'amélioration de la prise en charge de ses patients dans un cadre multidisciplinaires en interactions constantes.

Longtemps considérée comme une maladie incurable, la sclérose en plaques a vu naître ces dernières années une amélioration considérable de sa prise en charge permettant aux patients traités au stade précoce de la maladie d'avoir une meilleure qualité de vie et une progression du handicap beaucoup plus lente que pour les patients diagnostiqués avant les années 90, date d'arrivée des IFN. En plus de ce ralentissement du handicap, on observe aussi suite à ces nouveaux traitements que la conversion des formes RR en forme SP semble être plus tardive.

Si les progrès en ce qui concerne les SEP-RR s'avèrent flagrants, il n'en demeure pas moins que les SEP-PP se trouvent en marge de l'évolution de la prise en charge thérapeutique. Cependant, les nouvelles approches explorées par la

recherche, avec la production constante de nouvelles molécules présentant des effets sur les modèles EAE et chez l'homme, laissent espérer de futurs traitements de fond qui ne permettront non plus seulement de retarder l'évolution de la maladie ou de la suspendre, mais aussi de la faire régresser ainsi que le handicap qu'elle provoque.

## Bibliographie

1. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):3-13.
2. Fromont A, Binquet C, Clerc L, Moreau T. Épidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165(8):671-5.
3. Définition et chiffres - Fondation Sclérose en plaques [Internet]. [cité 22 août 2019]. Disponible sur: <https://www.arsep.org/fr/168-d%C3%A9finition%20et%20chiffres.html>
4. La sclérose en plaques - Historique, épidémi... | Elsevier Masson [Internet]. [cité 10 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.elsevier-masson.fr/la-sclerose-en-plaques-historique-epidemiologie-et-pathogenie-9782294714207.html>
5. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl*. avr 2002;359(9313):1221-31.
6. Patsopoulos NA. Genetics of multiple sclerosis: an overview and new directions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(7).
7. Sawcer S, Franklin RJM, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):700-9.
8. Haines JL, Terwedow HA, Burgess K, Pericak-Vance MA, Rimmler JB, Martin ER, et al. Linkage of the MHC to familial multiple sclerosis suggests genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet*. 1998;7(8):1229-34.
9. Compston DA, Batchelor JR, McDonald WI. B-lymphocyte alloantigens associated with multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl*. 1976;2(7998):1261-5.
10. Group TMSG, Barcellos LF, Oksenberg JR, Green AJ, Bucher P, Rimmler JB, et al. Genetic basis for clinical expression in multiple sclerosis. *Brain*. 2002;125(1):150-8.
11. Schmidt H, Williamson D, Ashley-Koch A. HLA-DR15 haplotype and multiple sclerosis: a huge review. *Am J Epidemiol*. 2007;165(10):1097-109.
12. Fogdell-Hahn A, Ligers A, Grønning M, Hillert J, Olerup O. Multiple sclerosis: a modifying influence of HLA class I genes in an HLA class II associated autoimmune disease. *Tissue Antigens*. 2000;55(2):140-8.
13. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med*. 2007;357(9):851-62.
14. Consorti -International Multiple Sclerosis Genetics, Patsopoulos N, Baranzini SE, Santaniello A, Shoostari P, Cotsapas C, et al. The multiple sclerosis genomic map: role of peripheral immune cells and resident microglia in susceptibility. *bioRxiv*. 2017;143933.
15. O’Gorman C, Lin R, Stankovich J, Broadley SA. Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data. *Neuroepidemiology*. 2013;40(1):1-12.
16. Kiselev I, Bashinskaya V, Baulina N, Kozin M, Popova E, Boyko A, et al. Genetic differences between primary progressive and relapsing-remitting multiple sclerosis: The impact of immune-related genes variability. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;29:130-6.
17. Gale CR, Martyn CN. Migrant studies in multiple sclerosis. *Prog Neurobiol*. 1995;47(4-5):425-48.
18. Cabre P, Signate A, Olindo S, Merle H, Caparros-Lefebvre D, Béra O, et al. Role of

return migration in the emergence of multiple sclerosis in the French West Indies. *Brain*. 2005;128(12):2899-910.

19. McLeod JG, Hammond SR, Kurtzke JF. Migration and multiple sclerosis in immigrants to Australia from United Kingdom and Ireland: a reassessment. I. Risk of MS by age at immigration. *J Neurol*. 2011;258(6):1140-9.

20. Michel L. Environmental factors in the development of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(6):372-7.

21. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Mei IV der, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(10):1132-41.

22. Niino M, Fukazawa T, Kikuchi S, Sasaki H. Therapeutic potential of vitamin D for multiple sclerosis. *Curr Med Chem*. 2008;15(5):499-505.

23. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, Burrell A, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res*. 2010;20(10):1352-60.

24. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. 2010;133(7):1869-88.

25. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2009;256(9):1468-79.

26. Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol*. 2007;254(4):471-7.

27. Soilu-Hänninen M, Airas L, Mononen I, Heikkilä A, Viljanen M, Hänninen A. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2005;11(3):266-71.

28. Soilu-Hänninen M, Laaksonen M, Laitinen I, Erälina J-P, Lilius E-M, Mononen I. A longitudinal study of serum 25-hydroxyvitamin D and intact parathyroid hormone levels indicate the importance of vitamin D and calcium homeostasis regulation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(2):152-7.

29. Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI. Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*. 2009;132(5):1146-60.

30. Smolders J, Menheere P, Kessels A, Damoiseaux J, Hupperts R. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2008;14(9):1220-4.

31. Simpson S, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby A-L, Pittas F, Tremlett H, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;68(2):193-203.

32. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, Okuda DT, Evangelista AA, Lincoln RR, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012;72(2):234-40.

33. Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology*. 2003;61(8):1122.

34. Rodríguez Regal A, del Campo Amigo M, Paz-Esquete J, Martínez Feijoo A, Cebrián E, Suárez Gil P, et al. [A case-control study of the influence of the smoking behaviour in

- multiple sclerosis]. *Neurol Barc Spain*. 2009;24(3):177-80.
35. Silva KRP da, Alvarenga RMP, Fernandez Y Fernandez O, Alvarenga H, Thuler LCS. Potential risk factors for multiple sclerosis in Rio de Janeiro: a case-control study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(2A):229-34.
  36. Hernán MA, Oleky MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2001;154(1):69-74.
  37. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. *Brain*. 2007;130(10):2589-95.
  38. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2011;17(7):788-93.
  39. Correale J, Farez MF. Smoking worsens multiple sclerosis prognosis: two different pathways are involved. *J Neuroimmunol*. 2015;281:23-34.
  40. Ramanujam R, Hedström A-K, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, et al. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol*. 2015;72(10):1117-23.
  41. Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunol*. 2015;4(2):e33.
  42. Bray PF, Bloomer LC, Salmon VC, Bagley MH, Larsen PD. Epstein-Barr Virus Infection and antibody synthesis in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1983;40(7):406-8.
  43. Sumaya CV, Myers LW, Ellison GW. Epstein-Barr Virus antibodies in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1980;37(2):94-6.
  44. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLOS ONE*. 1 sept 2010;5(9):e12496.
  45. Santiago O, Gutierrez J, Sorlozano A, de Dios Luna J, Villegas E, Fernandez O. Relation between Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: analytic study of scientific production. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(7):857-66.
  46. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, Stephens D, Banwell B. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA*. 2004;291(15):1875-9.
  47. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;67(6):824-30.
  48. Cabre P. Environmental changes and epidemiology of multiple sclerosis in the French West Indies. *J Neurol Sci*. 2009;286(1):58-61.
  49. Correale J, Farez MF. Parasite infections in multiple sclerosis modulate immune responses through a retinoic acid-dependent pathway. *J Immunol*. 2013;191(7):3827-37.
  50. Sigaux J, Semerano L, Favre G, Bessis N, Boissier M-C. Sel, rhumatismes inflammatoires et auto-immunité. *Rev Rhum*. 2018;85(1):19-24.
  51. Fayemendy P, Desport JC, Cornu J, Ragi O, Jésus P. Nutrition et sclérose en plaques : le point de la littérature. *Nutr Clin Métabolisme*. 2018;32(1):67-80.
  52. Sclérose en plaques (SEP) [Internet]. Inserm. [cité 18 sept 2018]. Disponible sur:

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sclerose-en-plaques-sep>

53. [Sclérose en plaques] Qu'est-ce que la sclérose en plaques ? [Internet]. [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/spip.php?article32>
54. Javalkar V, McGee J, Minagar A. Chapter 1 - Clinical manifestations of multiple sclerosis: an overview. In: Minagar A, éditeur. Multiple Sclerosis [Internet]. San Diego: Academic Press; 2016 [cité 18 sept 2018]. p. 1-12.
55. Ouallet J-C, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurol.* 2004;1(4):415-57.
56. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology.* 1996;46(4):907-11.
57. Moreau T, Couvreur G. La sclérose en plaques - PDF [Internet]. [cité 20 oct 2019]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/10658741-La-sclerose-en-plaques.html>
58. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278-86.
59. Dimitri D. MS: an inflammatory or a degenerative disease? *Neurologie.com.* 2009;1(4):105-9.
60. Popescu BFGH, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where so we stand? *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2013;19(4 Multiple Sclerosis):901-21.
61. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med.* 2001;7(3):115-21.
62. Ifergan I. Modulation de la réponse immunitaire dans le cerveau par la barrière hémato-encéphalique : implication en sclérose en plaques. 3 mai 2012 [cité 24 sept 2018]; Disponible sur: <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/7042>
63. Procaccini C, De Rosa V, Pucino V, Formisano L, Matarese G. Animal models of Multiple Sclerosis. *Eur J Pharmacol.* 2015;759:182-91.
64. Ajami B, Bennett JL, Krieger C, McNagny KM, Rossi FMV. Infiltrating monocytes trigger EAE progression, but do not contribute to the resident microglia pool. *Nat Neurosci.* 2011;14(9):1142-9.
65. Nicol B, Salou M, Laplaud D-A, Wekerle H. The autoimmune concept of multiple sclerosis. *Presse Médicale.* 2015;44(4, Part 2):e103-12.
66. Bielekova B, Catalfamo M, Reichert-Scriver S, Packer A, Cerna M, Waldmann TA, et al. Regulatory CD56(bright) natural killer cells mediate immunomodulatory effects of IL-2Ralpha-targeted therapy (daclizumab) in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(15):5941-6.
67. Steinbach K, Piedavent M, Bauer S, Neumann JT, Friese MA. Neutrophils amplify autoimmune central nervous system infiltrates by maturing local APCs. *J Immunol.* 2013;191(9):4531-9.
68. Aubé B, Lévesque SA, Paré A, Chamma É, Kébir H, Gorina R, et al. Neutrophils mediate blood-spinal cord barrier disruption in demyelinating neuroinflammatory diseases. *J Immunol.* 2014;193(5):2438-54.
69. Couturier N, Zappulla JP, Lauwers-Cances V, Uro-Coste E, Delisle M-B, Clanet M, et



- al. Mast cell transcripts are increased within and outside multiple sclerosis lesions. *J Neuroimmunol.* 2008;195(1):176-85.
70. Rozniecki JJ, Hauser SL, Stein M, Lincoln R, Theoharides TC. Elevated mast cell tryptase in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 1995;37(1):63-6.
71. Salou M, Elong Ngono A, Garcia A, Michel L, Laplaud D-A. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *Rev Médecine Interne.* 2013;34(8):479-86.
72. Compston A. The pathogenesis and basis for treatment in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004;106(3):246-8.
73. Goverman J. Autoimmune T cell responses in the central nervous system. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(6):393-407.
74. 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.
75. Petermann F, Korn T. Cytokines and effector T cell subsets causing autoimmune CNS disease. *FEBS Lett.* 2011;585(23):3747-57.
76. Lovett-Racke AE, Yang Y, Racke MK. Th1 versus Th17: Are T cell cytokines relevant in multiple sclerosis? *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* 2011;1812(2):246-51.
77. Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scand J Immunol.* 2011;74(1):1-13.
78. Moreau T, Pasquier RD. La sclérose en plaques. John Libbey Eurotext; 2017. 300 p.
79. Martin-Blondel G, Pignolet B, Liblau RS. Migration et pathogénicité des lymphocytes T CD8 dans les maladies du système nerveux central. *médecine/sciences.* 2015;31(8-9):748-55.
80. Malmeström C, Lycke J, Haghighi S, Andersen O, Carlsson L, Wadenvik H, et al. Relapses in multiple sclerosis are associated with increased CD8+ T-cell mediated cytotoxicity in CSF. *J Neuroimmunol.* 2008;196(1-2):159-65.
81. Höftberger R, Aboul-Enein F, Brueck W, Lucchinetti C, Rodriguez M, Schmidbauer M, et al. Expression of major histocompatibility complex class I molecules on the different cell types in multiple sclerosis lesions. *Brain Pathol Zurich Switz.* 2004;14(1):43-50.
82. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain J Neurol.* 2000;123 ( Pt 6):1174-83.
83. Staun-Ram E, Miller A. Effector and regulatory B cells in multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 1 2017;184:11-25.
84. Masjuan J, Alvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, Díaz-Sánchez M, Espiño M, Sádaba MC, et al. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology.* 2006;66(4):576-8.
85. Swingler RJ, Compston DA. The morbidity of multiple sclerosis. *Q J Med.* 1992;83(300):325-37.
86. McAlpine D, Compston A. McAlpine's multiple sclerosis. Elsevier Health Sciences; 2005. 992 p.

87. Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, Compston DAS. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 1999;246(11):1027-32.
88. Koldewijn EL, Hommes OR, Lemmens WAJG, Debruyne FMJ, Van Kerrebroeck PEV. Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease-related parameters in multiple sclerosis. *J Urol*. 1995;154(1):169-73.
89. Béthoux F. Fatigue et sclérose en plaques. *Ann Réadapt Médecine Phys*. 2006;49(6):265-71.
90. Zéphir H. Fatigue et sclérose en plaques. *Prat Neurol - FMC*. 2014;5(1):49-56.
91. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 1994;21(1):9-14.
92. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2013;154(5):632-42.
93. McIntosh-Michaelis SA, Roberts MH, Wilkinson SM, Diamond ID, McLellan DL, Martin JP, et al. The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *Br J Clin Psychol*. 1991;30(4):333-48.
94. Ron MA, Callanan MM, Warrington EK. Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Psychol Med*. 1991;21(1):59-68.
95. Brochet B, Lebrun-Frénay C, de Sèze J, Zéphir H, Allart E, Audoin B, et al. Chapitre 1 - Signes et symptômes de la sclérose en plaques. In: Brochet B, Lebrun-Frénay C, de Sèze J, Zéphir H, Allart E, Audoin B, et al., éditeurs. *La Sclérose en Plaques - Clinique et Thérapeutique* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 18 oct 2018]. p. 3-78. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294750205000016>
96. Deloire MSA, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(4):519-26.
97. Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonnevile LMJ, de Groot V, Reuling IEW, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology*. 2004;63(2):335-9.
98. Patten SB, Beck CA, Williams JVA, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology*. 2003;61(11):1524-7.
99. Lebrun C, Cohen M. Dépression et sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165:S156-62.
100. Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2007;13(1):67-72.
101. Damak M, Nsir SB, Turki E, Bouchhima I, Miladi MI, Mhiri C. Anxiété et dépression dans la sclérose en plaques : à propos de 100 patients tunisiens. *Inf Psychiatr*. 2014;me 90(5):381-6.
102. Pfaff L, Gounot D, Lamy J, Vincent N, De Seze J, Chanson J-B, et al. Modifications de l'expérience émotionnelle dans la sclérose en plaques : une étude en neuropsychologie et en IRMf. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174:S154-5.
103. Troubles psychiques et neuropsychologiques dans la sclérose en plaques [Internet]. Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps. 2003 [cité 25 oct 2018].

Disponible sur: <http://www.academie-medecine.fr/troubles-psychiques-et-neuropsychologiques-dans-la-sclerose-en-plaques/>

104. Sclérose en plaques [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 25 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/sclerose-plaques>

105. Syndrome cliniquement isolé - la prise en charge thérapeutique. Aurélie Ruet et Bruno Brochet [cité 6 nov 2018]. Disponible sur: [https://neurologies.fr/files/2012/06/NE148\\_P187A192\\_COR.pdf](https://neurologies.fr/files/2012/06/NE148_P187A192_COR.pdf)

106. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73.

107. Sharma R. McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2017 (current) | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org [Internet]. Radiopaedia. [cité 6 nov 2018]. Disponible sur: <https://radiopaedia.org/articles/mcdonald-diagnostic-criteria-for-multiple-sclerosis-2017-current>

108. Freeman L, Louapre C, Galanaud D, Stankoff B. Imagerie du système nerveux central dans la sclérose en plaques. *Presse Médicale*. 2010;39(3):349-58.

109. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung H-P, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001;50(1):121-7.

110. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*. 1997;120(11):2059-69.

111. Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, Miszkiel KA, Thompson AJ, Plant GT, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(7):830-3.

112. Link H, Huang Y-M. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: an update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol*. 2006;180(1-2):17-28.

113. Petzold A. Intrathecal oligoclonal IgG synthesis in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2013;262(1-2):1-10.

114. Tintoré M, Rovira A, Río J, Tur C, Pelayo R, Nos C, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis ? *Neurology*. 2008;70(13 Pt 2):1079-83.

115. Durante L, Zaaraoui W, Rico A, Crespy L, Wybrecht D, Faivre A, et al. Intrathecal synthesis of IgM measured after a first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis is associated with subsequent MRI brain lesion accrual. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2012;18(5):587-91.

116. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sádaba MC, Roldán E, et al. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2003;53(2):222-6.

117. Ferraro D, Simone AM, Bedin R, Galli V, Vitetta F, Federzoni L, et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal IgM bands predict early conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome. *J Neuroimmunol*. 2013;257(1-2):76-81.

118. Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D, Petereit HF, Akman-Demir G, Wick M, et al. The

MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *J Neurol*. 2017;264(3):453-66.

119. Voortman MM, Stojakovic T, Pirpamer L, Jehna M, Langkammer C, Scharnagl H, et al. Prognostic value of free light chains lambda and kappa in early multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2017;23(11):1496-505.

120. Hinsinger G, Galéotti N, Nabholz N, Urbach S, Rigau V, Demattei C, et al. Chitinase 3-like proteins as diagnostic and prognostic biomarkers of multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2015;21(10):1251-61.

121. Siller N, Kuhle J, Muthuraman M, Barro C, Uphaus T, Groppa S, et al. Serum neurofilament light chain is a biomarker of acute and chronic neuronal damage in early multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2018;1352458518765666.

122. Khademi M, Kockum I, Andersson M, Iacobaeus E, Brundin L, Sellebjerg F, et al. Cerebrospinal fluid CXCL13 in multiple sclerosis: A suggestive prognostic marker for the disease course. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2010;17:335-43.

123. van der Vuurst de Vries RM, Mescheriakova JY, Runia TF, Jafari N, Siepmann TAM, Hintzen RQ. Soluble CD27 levels in cerebrospinal fluid as a prognostic biomarker in clinically isolated syndrome. *JAMA Neurol*. 01 2017;74(3):286-92.

124. Misu T, Takahashi T, Nakashima I, Fujihara K, Itoyama Y. Neuromyelitis optica and anti-aquaporin 4 antibody-distinct from multiple sclerosis. *Rinsho Byori*. 2009;57(3):262-70.

125. Weber MS, Derfuss T, Metz I, Brück W. Defining distinct features of anti-MOG antibody associated central nervous system demyelination. *Ther Adv Neurol Disord* [Internet]. 29 mars 2018 [cité 6 nov 2018];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5881972/>

126. Sclérose en plaques | SEP - Procédure de diagnostic [Internet]. [cité 4 déc 2018]. Disponible sur: <https://www.rund-um-ms.ch/fr/diagnostic/procedure-de-diagnostic/>

127. Khelouf MR, Benbakhti A, Bouzenada H, Nefti M, Bendini M, Messaoudi F. Les potentiels évoqués visuels gardent-ils encore un intérêt diagnostique dans la sclérose en plaques ? *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172:A87.

128. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009;72(9):800-5.

129. Lebrun C. Les syndromes radiologiquement isolés. *Prat Neurol - FMC*. 2010;1(1):F25-8.

130. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.

131. VIDAL - Sclérose en plaques - Prise en charge [Internet]. [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/2712/sclerose\\_en\\_plaques/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/2712/sclerose_en_plaques/prise_en_charge/)

132. Cambier J, Masson M, Masson C, Dehen † Henri. 11 - Sclérose en plaques. In: Cambier J, Masson M, Masson C, Dehen † Henri, éditeurs. *Neurologie (Treizième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2012 [cité 17 juin 2019]. p. 268-86. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229471451100011X>

133. Le Page E, Deburghgraeve V, Veillard D, Edan G. La prise en charge des poussées de sclérose en plaques en 2016. *Prat Neurol - FMC*. 2016;7(2):166-73.

134. FMPMC-PS - Pharmacologie - Niveau DCEM1 [Internet]. [cité 17 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.14.2.html>
135. Cortese I, Chaudhry V, So YT, Cantor F, Cornblath DR, Rae-Grant A. Evidence-based guideline update : Plasmapheresis in neurologic disorders : report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;76(3):294-300.
136. Masson E. Traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs dans les maladies inflammatoires et auto-immunes [Internet]. EM-Consulte. [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1236692/traitements-immunomodulateurs-et-immunosuppresseur>
137. Sequences-therapeutiques-dans-la-SEP-mai-2015.pdf [Internet]. [cité 20 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.arsep.org/library/media/other/docs\\_patients/Fiches%20thematiques/Sequences-therapeutiques-dans-la-SEP-mai-2015.pdf](https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Fiches%20thematiques/Sequences-therapeutiques-dans-la-SEP-mai-2015.pdf)
138. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, Cobb K, Fontoura P, Gould MK, et al. Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2006;63(12):1686-91.
139. Gout O, Bensa C, Assouad R. Actualités thérapeutiques de la sclérose en plaques. *Rev Médecine Interne*. 1 août 2010;31(8):575-80.
140. Fiche info - AVONEX 30 microgrammes/0,5 ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62493653>
141. Fiche info - BETAFERON 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64488861>
142. Fiche info - EXTAVIA 250 microgrammes/ml, poudre et solvant pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64851088>
143. Fiche info - REBIF 22 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63866728>
144. Fiche info - REBIF 44 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62332372>
145. Fiche info - PLEGRIDY 125 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60665360>
146. Quels sont les principaux effets indésirables des traitements par interféron bêta ? [Internet]. LORSEP. 2016 [cité 24 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.lorsep.org/faq/traitement-de-la-poussee/quels-sont-les-principaux-effets-indesirables-des-traitements-par-interferon-beta/>
147. Interférons bêta dans le traitement de la sclérose en plaques: risque de microangiopathie thrombotique et de syndrome néphrotique - Lettre aux professionnels de

santé - ANSM: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 24 juin 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Interferons-beta-dans-le-traitement-de-la-sclerose-en-plaques-risque-de-microangiopathie-thrombotique-et-de-syndrome-nephrotique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

148. TECFIDERA gélule gastrorésistante (diméthyle fumarate): désormais disponible en ville [Internet]. VIDAL. [cité 28 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/15801/tecfidera\\_gelule\\_gastroresistante\\_dimethyle\\_fumarate\\_desormais\\_disponible\\_en\\_ville/](https://www.vidal.fr/actualites/15801/tecfidera_gelule_gastroresistante_dimethyle_fumarate_desormais_disponible_en_ville/)

149. Fiche info - TECFIDERA 240 mg, gélule gastro-résistante - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 juin 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67104351#>

150. Sabbah L, éditeur. 357 - Immunomodulateurs. In: Méga Guide STAGES IFSI [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2015 [cité 30 juin 2019]. p. 1151-4. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294745294003578>

151. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2009;80(2):131-2; discussion 132.

152. Ashtari F, Savoj MR. Effects of low dose methotrexate on relapsing-remitting multiple sclerosis in comparison to Interferon  $\beta$ -1 $\alpha$ : A randomized controlled trial. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2011;16(4):457-62.

153. VIDAL - CELLCEPT 250 mg gél - Pharmacodynamie [Internet]. [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/Medicament/cellcept\\_250\\_mg\\_gel-3454-pharmacodynamie.htm](https://www.vidal.fr/Medicament/cellcept_250_mg_gel-3454-pharmacodynamie.htm)

154. Pandit L, Mustafa S, Malli C, D’Cunha A. Mycophenolate mofetil in the treatment of multiple sclerosis: A preliminary report. *Neurol India*. 2014;62(6):646.

155. Mécanismes immunologiques des traitements de fond de la sclérose en plaques. *Prat Neurol - FMC*. 2016;7(2):159-65.

156. Brandstadter R, Katz Sand I. The use of natalizumab for multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1691-702.

157. Chardain A, Stankoff B. Mécanisme d’action et applications thérapeutiques du fingolimod. *MISE AU POINT*. :5.

158. Netgen. Sclérose en plaques : au-delà des traitements de première ligne [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 2 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-339/Sclerose-en-plaques-au-dela-des-traitements-de-premiere-ligne>

159. Sclérose en plaques : restrictions d’utilisation de LEMTRADA (alemtuzumab) face à la survenue d’effets secondaires graves [Internet]. VIDAL. [cité 8 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/actualites/23205/sclerose\\_en\\_plaques\\_restrictions\\_d\\_utilisation\\_de\\_lemtrada\\_alemtuzumab\\_face\\_a\\_la\\_survenue\\_d\\_effets\\_secondaires\\_graves/](https://www.vidal.fr/actualites/23205/sclerose_en_plaques_restrictions_d_utilisation_de_lemtrada_alemtuzumab_face_a_la_survenue_d_effets_secondaires_graves/)

160. Fiche info - MABTHERA 500 mg, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62002638>

161. Rituximab (MABTHERA®) [Guide des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique - Mars 2018] [Internet]. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: <http://moodle.univ->

lille2.fr/pluginfile.php/286158/mod\_resource/content/11/co/Rituximab\_\_MABTHERAJ\_.html

162. Résumé des caractéristiques du produit - MITOXANTRONE ACCORD 2 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61760943&typedoc=R>
163. Vukusic S, Renoux C, Gignoux L, Durand-Dubief F, Achiti I, Blanc S, et al. Mitoxantrone et sclérose en plaques : efficacité et tolérance chez 123 patients. /data/revues/00353787/0160SUP1/34/ [Internet]. 3 janv 2008 [cité 9 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/105134>
164. Résumé des caractéristiques du produit - CYCLOPHOSPHAMIDE SANDOZ 500 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68564413&typedoc=R>
165. Ait Ben Haddou E, Benomar A, Ahid S, Chatri H, Slimani C, Hassani M, et al. Efficacité et tolérance du cyclophosphamide dans le traitement de fond des formes progressives de la sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165(12):1086-91.
166. Elsevier. Prise en charge de la fatigue : sclérose en plaques [Internet]. Elsevier Connect. [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/prise-en-charge-de-la-fatigue-sclerose-en-plaques>
167. Troubles-cognitifs-Point-de-vue-de-3-specialistes-2017.pdf [Internet]. [cité 30 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.arsep.org/library/media/other/Publications/Brochures/Troubles-cognitifs-Point-de-vue-de-3-specialistes-2017.pdf>
168. Atelier-Troubles-vesicaux-sphincteriens-Congres-2018.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.arsep.org/library/media/other/Publications/CR%20congres%20patients%202018/Atelier-Troubles-vesicaux-sphincteriens-Congres-2018.pdf>
169. La 4-aminopyridine (Fampridine) dans la SEP [Internet]. Fondation Charcot stichting. 2014 [cité 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.fondation-charcot.org/fr/bulletins/36/sclerose-plaques-fampridine-fondation-charcot>
170. Moisset X. Douleur et sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171:A205-6.
171. Feng JJ, Ontaneda D. Treating primary-progressive multiple sclerosis: potential of ocrelizumab and review of B-cell therapies. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2017;7:31-45.
172. ocrevus-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 8 août 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_fr.pdf)
173. ocrevus\_pic\_ins\_avis\_3\_ct16833.pdf [Internet]. [cité 8 août 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/ocrevus\\_pic\\_ins\\_avis\\_3\\_ct16833.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/ocrevus_pic_ins_avis_3_ct16833.pdf)
174. Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, Fox RJ, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *The Lancet*. 2018;391(10127):1263-73.
175. Nouvelle de dernière heure : la FDA approuve le siponimod pour le traitement de la

SP progressive secondaire chez l'adulte — Société canadienne de la SP [Internet]. [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://scleroseenplaques.ca/nouvelles-sur-la-recherche/article/nouvelle-de-derniere-heure-la-fda-approuve-le-siponimod-pour-le-traitement-de-la-sp-progressive-secondaire-chez-ladulte>

176. Demyelinisation-remyelinisation SEP 2018.pdf [Internet]. [cité 8 août 2019]. Disponible sur: <https://www.arsep.org/library/media/other/Publications/Brochures/Demyelinisation-remyelinisation%20SEP%202018.pdf>

177. Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, Clanet M, Papeix C, Vukusic S, et al. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler* Houndmills Basingstoke Engl. 2016;22(13):1719-31.

178. Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, MacManus D, Hunter K, et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*. 2014;383(9936):2213-21.

179. Results from the MS-SMART trial unveiled – [www.brainwork.md](http://www.brainwork.md) [Internet]. [cité 19 août 2019]. Disponible sur: <https://www.brainwork.md/results-from-the-ms-smart-trial-unveiled/>

180. Fox RJ, Coffey CS, Conwit R, Cudkovicz ME, Gleason T, Goodman A, et al. Phase 2 trial of ibudilast in progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;379(9):846-55.





UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE

**U.F.R. Santé**  
**Faculté des Sciences Pharmaceutiques**

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

---

**TITRE**SCLEROSE EN PLAQUES : LA MALADIE ET LES AVANCEES THERAPEUTIQUES

---

**Résumé**

La sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative chronique, inflammatoire et démyélinisante affectant le système nerveux central, où le système immunitaire est mis en cause. C'est la première cause de handicap non traumatique chez l'adulte. Plusieurs facteurs ont été mis en cause : le rôle joué par la génétique d'une part, l'influence de facteurs environnementaux de l'autre (tels que l'ensoleillement, la vitamine D, le tabagisme, l'EBV...). Il est également admis que le système immunitaire joue un rôle prépondérant dans le déclenchement de la maladie, chacun de ses acteurs ayant une influence plus ou moins importante. La recherche permet d'améliorer nos connaissances de cette maladie et donc d'orienter les recherches vers de nouvelles thérapeutiques, notamment pour la forme progressive pour laquelle les professionnels de santé restent assez démunis. Cette thèse fait donc un état des lieux des connaissances de la maladie : des facteurs et des mécanismes impliqués dans son déclenchement jusqu'aux dernières avancées thérapeutiques qui continuent d'améliorer sa prise en charge.

---

**TITLE**MULTIPLE SCLEROSIS : THE PATHOLOGY AND MEDICAL BREAKTHROUGHS

---

**Summary**

Multiple sclerosis is a chronic, inflammatory and demyelinating neurodegenerative disease that affects the central nervous system, where the immune system is implicated. It is the first cause of non-traumatic disability in adults. Several factors have been questioned : firstly the role played by genetics but also the influence of environmental factors on the other (such as sunshine, vitamin D, smoking, EBV ...). It is also known that the immune system plays a major role in the onset of the disease, each of its actors having a greater or lesser influence. The research helps to improve our knowledge of this disease and thus to

---

Nom et Prénom de l'auteur : LEPRIEUR Alexia

Adresse de l'auteur : CAEN

direct research towards new therapeutics, especially for the progressive form for which the health professionals remain deprived. This thesis thus makes an inventory of knowledge of the disease : factors and mechanisms involved in its outbreak to the latest therapeutic advances that continue to improve its medical care.

---

**Mots-clés**

Sclérose en plaques, facteurs, symptômes, diagnostic, traitements, avancées thérapeutiques, stratégie téhrapeutique