

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 15/02/2023

Par Monsieur Paul-Amaury Janssens

**L'évolution de l'arsenal thérapeutique au fil du temps dans
la prise en charge de la sclérose en plaques.**

Membres du jury :

Président : Monsieur GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie (PU-PH) –
Faculté de Pharmacie – Université de Lille Praticien hospitalier au Centre Hospitalier
d'Armentières

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur HERMANN Emmanuel, Maître de
conférences, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Madame TEMPERMAN Manon, Docteur en Pharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je tiens à remercier Monsieur Bernard Gressier, d'avoir accepté d'être mon président de Jury.

Je tiens à remercier Monsieur Emmanuel Hermann d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse.

Je tiens à remercier Madame Manon Temperman d'avoir accepté d'être membre de mon jury

Je tiens à remercier mes parents, ma sœur Anne-Sophie et mon frère Pierre-Henri ainsi que l'ensemble des membres de ma famille qui m'ont soutenu durant l'ensemble de ces années d'études.

Je tiens à remercier Mélanie qui me supporte depuis 5 ans. J'espère ne pas t'avoir trop fatigué durant toutes ces années.

Je tiens à remercier l'ensemble de mes camarades qui m'ont accompagné durant ces années d'étude.

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais

M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Introduction :	21
Première partie : présentation de la pathologie	22
I. Histoire de la maladie	23
II. Epidémiologie	24
III. Etiologie	32
1. Les facteurs génétiques	33
2. Facteurs environnementaux	36
2.1. Le tabac	36
2.2. La vitamine D	37
2.3. Le Virus Epstein Barr	39
2.4. L'obésité	40
IV. Physiopathologie	41
1. Rappel sur le système nerveux central	41
2. Anatomopathologie	43
3. Physiopathologie de la sclérose en plaque	44
V. Présentation clinique de la maladie	48
1. Les deux événements basaux de la sclérose en plaques	48
1.1 La poussée	48
1.2 La progression	49
2. Les différentes formes de la pathologie	49
2.1 La classification de Lublin en 1996	49
2.2 La classification de Lublin en 2013	54
3. Les symptômes de la sclérose en plaques	56
3.1 les signes évocateurs initiaux de la sclérose en plaques	56
3.2. Les atteintes pyramidales et les signes moteurs déficitaires	56
3.3. Atteinte cérébelleuse et autres atteintes motrices	57
3.4. Atteinte du tronc cérébral et nystagmus	57
3.5. Troubles sensitifs	57
3.6. Troubles sphinctériens et génitaux	58
3.7. Troubles psychiatriques et neuropsychologiques	59
3.8. Troubles paroxystiques	59
3.9. Effet de la température	59
3.10. La fatigue	60
VI. Diagnostic	60
1. L'Imagerie à résonance magnétique	60

2.	L'analyse du Liquide cérébro spinal	63
3.	Les potentiels évoqués	64
4.	Le syndrome cliniquement isolé	64
5.	Le syndrome radiologiquement isolé (RIS)	65
6.	Les critères diagnostiques de Mac Donald.....	66
7.	L'évaluation de la maladie : l'EDSS.....	67
	Deuxième partie : L'évolution des traitements au fil du temps	70
	Première sous-partie : l'arrivée des traitements de la poussée en 1989 :	72
I.	L'utilisation de la plasmaphérèse dans le cadre de poussées de SEP en dernier recours environ en 1989	72
1.	Indication.....	72
2.	Mécanisme d'action.....	72
3.	Preuve de concept.....	72
4.	Tolérance	73
II.	1991 : l'arrivée de la méthylprednisolone pour le traitement de la poussée.	73
1.	La structure et classe thérapeutique.....	73
2.	L'indication	74
3.	La posologie	74
4.	Mécanisme d'action.....	74
5.	Preuve du concept.....	75
6.	Tolérance	77
	Deuxième sous partie : 1995-1997 : l'arrivée des premiers traitements de fond :	80
I.	L'arrivée de l'interféron-béta-1-b en 1995.....	80
1.	Structure et classe thérapeutique	80
2.	L'indication	80
3.	Posologie.....	81
4.	Mécanisme d'action.....	81
5.	Essais cliniques.....	82
5.1.	Preuve du concept dans la SEP-RR.....	82
5.2.	Preuve du concept dans la SEP secondairement progressive	83
6.	Tolérance de l'interféron béta-1b	84
II.	En 1996 : l'arrivée de l'acétate de glatiramère.....	86
1.	Structure et classe thérapeutique	86
2.	L'indication	86
3.	La posologie	86
4.	Le mécanisme d'action	86

5.	Preuve du concept.....	87
6.	Tolérance de l'acétate de glatiramère	89
III.	L'arrivée de l'Interféron bêta-1a en 1997	90
1.	Structure et classe thérapeutique.....	91
2.	L'indication	91
3.	La posologie	91
4.	Mécanisme d'action.....	91
5.	Preuve du concept.....	91
6.	Tolérance générale.....	93
IV.	Conclusion	94
Troisième sous partie : Entre 2003 et 2018 : l'arrivée massive de nouveaux traitements dans la SEP		95
I.	L'arrivée de la Mitoxantrone en 2003 :.....	95
1.	Structure et classe thérapeutique	95
2.	L'indication	96
3.	La posologie	96
4.	Mécanisme d'action.....	96
5.	Preuve du concept.....	96
6.	Tolérance générale.....	97
II.	L'arrivée du Natalizumab en 2006	98
1.	Structure et classe thérapeutique	98
2.	Indication.....	99
3.	Posologie	99
4.	Mécanisme d'action.....	99
5.	Preuve du concept.....	100
6.	Tolérance du Natalizumab	101
III.	L'arrivée du Fingolimod en 2011 :.....	103
1.	Structure et classe thérapeutique	103
2.	Indication.....	103
3.	Posologie.	104
4.	Mécanisme d'action.....	104
5.	Preuve du concept.....	106
6.	Tolérance	106
IV.	L'arrivée du tériflunomide en 2013.....	107
1.	Structure et classe thérapeutique du tériflunomide.....	107
2.	Indication.....	108

3.	Posologie	108
4.	Mécanisme d'action.....	108
5.	Essai clinique : Preuve du concept.....	109
6.	Tolérance	109
V.	L'arrivée de Alemtuzumab (Lemtrada) en 2013	110
1.	Structure et classe thérapeutique de l'alemtuzumab	110
2.	Indication.....	110
3.	Posologie	111
4.	Mécanisme d'action.....	111
5.	Essai clinique preuve du concept.....	112
6.	Tolérance	114
VI.	L'arrivée du diméthylfumarate en 2014 :	115
1.	Structure et classe thérapeutique du diméthylfumarate	115
2.	Indication.....	116
3.	Posologie	116
4.	Mécanisme d'action.....	116
5.	Preuve du concept :	117
6.	Tolérance	118
VII.	L'arrivée de la cladribine en 2017 :	119
1.	Structure et classe thérapeutique	119
2.	Indication.....	120
3.	Posologie	120
4.	Mécanisme d'action.....	120
5.	Preuve du concept.....	121
6.	Tolérance générale.....	122
VIII.	L'arrivée de l'ocrelizumab en 2018 :	123
1.	Structure et classe thérapeutique	123
2.	Indication.....	123
3.	Posologie	123
4.	Mécanisme d'action.....	124
5.	Preuve du concept.....	124
6.	Tolérance générale.....	126
IX.	Conclusion	126
	Quatrième sous partie : L'arrivée de médicaments dit « Me-Too » entre 2020-2021 ..	127
I.	Siponimod (Mayzent) autorisé le 13 janvier 2020	127

1. Structure et classe thérapeutique.....	127
2. Indication.....	127
3. Posologie	127
4. Mécanisme d'action.....	128
5. Preuve du concept.....	128
6. Tolérance	129
II. L'arrivée de ZEPOSIA (Ozanimod) le 20 mai 2020	129
1. Structure et classe thérapeutique	129
2. Indication.....	130
3. Posologie	130
4. Mécanisme d'action.....	130
5. Preuve du concept.....	130
6. Tolérance	131
III. L'arrivée de l'ofatumumab (kesimpta) : le 26 Août 2020	131
1. Structure et classe thérapeutique	131
2. Indication.....	131
3. Posologie	131
4. Mécanisme d'action.....	132
5. Preuve du concept.....	132
6. Tolérance	133
IV. L'arrivée du ponésimod en mai 2021 :	133
1. Structure et classe thérapeutique	133
2. Indication.....	134
3. Posologie	134
4. Mécanisme d'action.....	134
5. Preuve de concept :	134
6. Tolérance	135
V. L'arrivée du diroximel fumarate le 15 novembre 2021	136
1. Structure et classe thérapeutique	136
2. Indication.....	136
3. Posologie	136
4. Mécanisme d'action.....	136
5. Preuve du concept.....	137
6. Tolérance	137
VI. Conclusion	138

Cinquième sous partie : L'évolution des traitements symptomatiques	139
I. Le Dantrolène commercialisé en 1978.....	139
1. Structure	139
2. Indication.....	139
3. Posologie	139
4. Mécanisme d'action.....	140
5. Preuve du concept.....	140
6. Tolérance	140
II. L'arrivée du baclofène en 1994	142
1. Structure.....	142
2. Indication.....	142
3. Posologie	142
4. Mécanisme d'action.....	142
5. Preuve du concept.....	143
6. Tolérance	144
III. L'arrivée de la Fampiridine en 2011	145
1. Structure et classe thérapeutique	145
2. Indication.....	146
3. Posologie	146
4. Mécanisme d'action.....	146
5. Preuve du concept.....	147
6. Tolérance	148
IV. Le Sativex : une AMM en 2014	148
1. Structure et composition :.....	148
2. Indication.....	149
3. Posologie	149
4. Mécanisme d'action.....	149
5. Preuve de concept.....	150
6. Tolérance	151
V. Conclusion	152
Troisième partie : Les traitements en cours de développement	153
I. Traitement en développement dans la Sclérose en plaques récurrentes-rémittentes ..	154
II. Traitement en développement dans la sclérose en plaques secondairement progressive	155
III. Traitement en développement dans la sclérose en plaques progressive primaire	156

IV. Traitement en développement dans la Sclérose en plaques qui favoriserait la réparation de la myéline.	156
V. Conclusion	157
Quatrième partie : Stratégie thérapeutique actuelle	158
I. Stratégie thérapeutique dans la SEP-RR	159
II. Stratégie thérapeutique dans la SEP primaire progressive	160
III. Stratégie thérapeutique dans la SEP secondairement progressive	160
Conclusion	161
Bibliographie :	163

Abbreviations :

AG : Acétate de Glatiramere

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

BHE : Barrière Hemato-Encephalique

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPAG : cellule présentatrice d'antigène

DMF : Diméthyle-Fumarate

EBV : Epstein-Barr Virus

EDSS : Expanded Disability Status Scale

ECG : Electrocardiogramme

HLA : Human Leukocyte Antigen

HPV : Human Papillomavirus

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IL : Interleukine

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LB : Lymphocytes B

LEMP : Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive

LT : Lymphocytes T

MSIF : Multiple Sclerosis International Federation

MBP : Protéine basique de la myéline

MOG : glycoprotéine oligodendrocytaire de la myéline

NK : Naturel Killer

PEV : Potentiels Evoques Visuels

RR : Risque Relatif

SC : Sous cutané

CIS : Syndrome Cliniquement Isolé

RIS : 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

Introduction :

La sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative inflammatoire chronique qui commença à être définie à partir du 20^{ème} siècle. L'épidémiologie a permis de révéler que la sclérose en plaques touche plutôt les femmes et les pays de l'hémisphère nord. L'étiologie a aussi été étudiée, plusieurs facteurs sont en cause : la génétique, les facteurs environnementaux tel que le tabac, la carence en vitamine D, le virus Epstein Barr ou encore l'obésité. La physiopathologie est aussi mieux connue, tout comme la présentation de la maladie où l'on peut retenir trois formes : la sclérose en plaques rémittente récurrente, la sclérose en plaque progressive primaire, et la sclérose en plaques secondairement progressive. L'amélioration de la connaissance de la maladie a permis l'émergence de nouveaux traitements au fil du temps, ce qui est le principal sujet de ce travail. L'objectif est de présenter l'évolution des thérapeutiques disponibles, c'est pourquoi cette thèse se divisera en différentes parties :

- La première sur la présentation de la maladie
- La deuxième sur l'évolution des traitements au fil du temps
- La troisième sur les traitements en cours de développement
- La quatrième sur la stratégie thérapeutique actuelle.

Première partie : présentation de la pathologie

I. Histoire de la maladie

Les premiers textes concernant la sclérose en plaque remontent à la fin du XIV^{ème} siècle. R. Medaer fait les premières descriptions d'une personne probablement atteinte de sclérose en plaque.(1) Cependant, ce n'est qu'au 19^{ème} siècle que l'on distingua cette maladie des autres affections du système nerveux avec le traité de Charles Prosper Ollivier d'Angers. Ce traité contient la première description clinique de la sclérose en plaques. Les premières observations anatomopathologiques arrivent en 1838 et 1841 avec Robert Carswell et Jean Cruveilhier(2). En 1849, un médecin allemand Friedrich Theodor Von Reich établit le diagnostic de la sclérose en plaques du vivant du patient, qu'il confirmera avec une analyse anatomopathologique post mortem. En 1860, des observations similaires se succédèrent, venues pour la plupart d'Allemagne mais aussi de France et des Etats Unis. En 1868, Jean-Martin Charcot proposa une synthèse des connaissances accumulées au cours des années notamment avec son ouvrage " les leçons sur les maladies du système nerveux"(3).

Les premières hypothèses physiopathologiques sont publiées vers la fin du 19^{ème} siècle. En 1863, Eduard Rindfleisch nota la présence d'infiltrats inflammatoires périvasculaires au sein des plaques de sclérose.(4) Charcot remarqua aussi l'altération des gaines de myéline qu'il considéra caractéristique de la sclérose en plaques. Ce n'est qu'en 1944 que Denny Brown et C Brenner mettent en évidence le lien entre démyélinisation et anomalie de la conduction nerveuse et en 1970, les conséquences fonctionnelles de lésion démyélinisantes du système nerveux central ont pu être établies chez l'homme par des études neurophysiologiques menées par WI McDonald et A.M. Hallyday(5).

A la fin du 19^{ème} siècle, plusieurs causes ont pu être avancées pour expliquer la survenue de la maladie. Une hypothèse vasculaire avait été évoquée de par la présence de vaisseaux au centre des zones de démyélinisation. Une hypothèse toxinique avait aussi été évoquée en supposant l'existence d'une substance myélinolytique. Un dysfonctionnement du tissu glial avait aussi été évoqué par le Professeur Charcot. Le facteur héréditaire de la maladie fut reconnu quant à lui au début du 20^{ème} siècle sur la base données épidémiologiques(2). En 1972, un lien entre certains haplotypes du système HLA et la survenue d'une sclérose en plaques est établi(6). Enfin, en 2007, trois études sur le génome ont établi le rôle des gènes codant

pour les récepteurs aux interleukines 2 et aux interleukines 7 dans la susceptibilité de la survenue de la maladie(3).

La théorie de l'auto-immunité fut reconnue dans la seconde partie du 20^{ème} siècle. Le principe énoncé par Paul Ehrlich Horror Autoxicus selon lequel un organisme ne pouvait pas susciter de réponse immunitaire envers ses propres constituants a ralenti la théorie de l'auto-immunité. La découverte par Kabat en 1942 d'une augmentation du taux des γ -globulines dans le LCR puis de bandes oligoclonales par Laterre en 1964 chez les patients atteints de SEP, ainsi que la mise en évidence du rôle du système HLA dans la susceptibilité génétique de la maladie en 1970, furent des arguments pour la théorie de l'auto-immunité(6)(7).

Des évolutions diagnostiques ont permis une meilleure détection de la maladie telles que l'apport de l'analyse du LCR ainsi que des potentiels évoqués à partir de 1972(8). Cependant, c'est l'imagerie qui a réellement révolutionné la prise en charge diagnostique du patient notamment par l'arrivée du scanner et principalement par l'utilisation de l'IRM permettant de détecter les lésions de la substance blanche bien plus finement que le scanner(9).

La classification de la sclérose en plaques a connu elle aussi des évolutions. Les tentatives initiales de la classification de la maladie reposaient sur une approche anatomique (forme spinale, forme cérébrale etc). Pierre Marie fut le premier à prendre en compte le cours évolutif de la sclérose en plaque pour classier cette pathologie. Il distingua donc les formes chroniques progressives et des formes chroniques avec attaque intermittente. Dans les années 1950, ce concept fut affiné par Mcalpine(2). Il arriva au système de classification actuelle avec les formes rémittentes, les formes progressives et les formes secondairement progressives. Enfin, Kurtze proposa une échelle du handicap le Disability Status Scale.(DSS) notamment pour évaluer l'efficacité de l'isoniazide dans le cadre d'un essai clinique(10).

II. Epidémiologie

En 2020, la fédération internationale de la sclérose en plaques a publié la 3^{ème} édition de l'atlas de la sclérose en plaques. La première partie de cet atlas porte sur l'épidémiologie de la sclérose en plaques. Les précédentes éditions ont été publiées en 2008 et en 2013. L'objectif de cet Atlas est de collecter l'ensemble des données sur la sclérose en plaques pour mieux comprendre cette maladie et notamment sa

répartition épidémiologique. Elle permet de préciser de nouvelles données d'incidence et de prévalence.

Dans le cadre de cette 3^{ème} édition, 138 pays ont pris part à cette étude épidémiologique. Chaque pays participant avait un coordinateur qui avait pour rôle de rassembler les données épidémiologiques de son pays. Ces personnes étaient des représentants de la MSIF, des neurologues ou des épidémiologistes. 80 pays n'ont pas participé à cette étude, soit par le fait qu'aucun coordinateur n'a pu être identifié ou soit parce qu'il ne voulait pas participer.

Pour collecter l'ensemble de ces données, une méthodologie a été mise en place. Les données ont été collectées via un questionnaire en ligne disponible en français, en anglais et en espagnol. Il a été complété par des experts entre septembre 2019 et Mars 2020. Ce questionnaire sur l'épidémiologie couvrait un large type de données telles que la prévalence, l'incidence, la moyenne d'âge du diagnostic, le type de sclérose en plaques. En tout, 115 experts de différents pays ont répondu à ce questionnaire. Ces pays représentent 87% de la population mondiale. La figure 1 présente l'ensemble des pays ayant participé à cette étude.

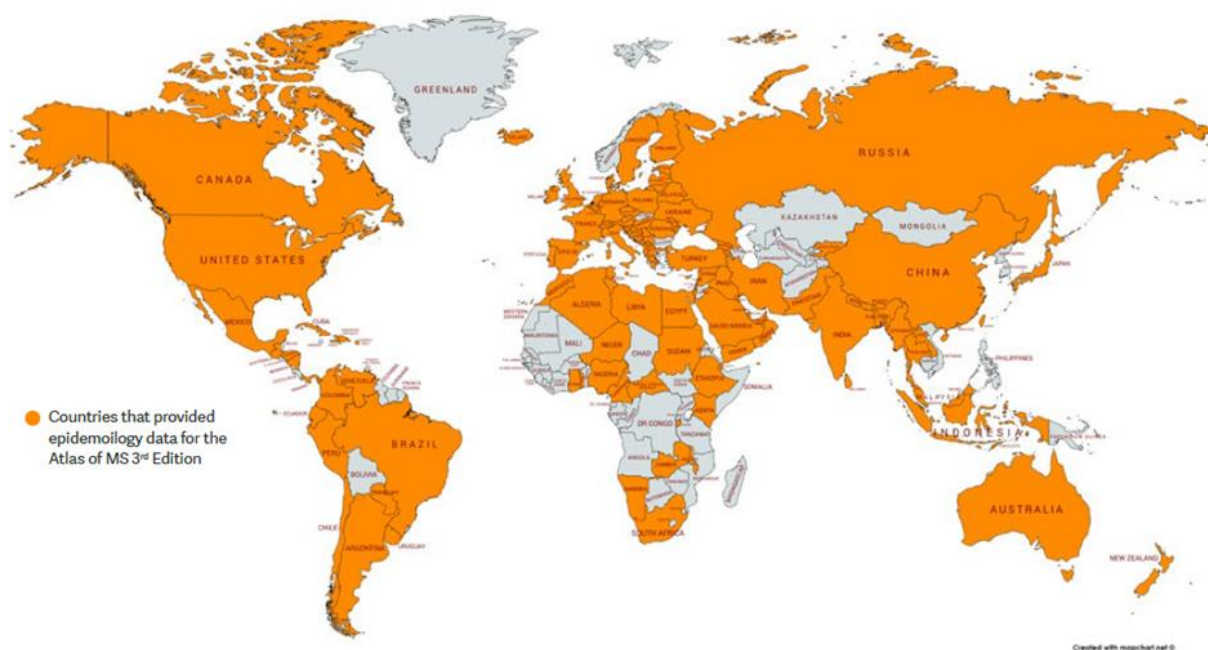


Figure 1: pays ayant fourni des données épidémiologiques, figure issue de l'atlas of Multiple Sclerosis 3rd édition 2020.(11)

Une analyse des données a été réalisée en fonction des régions d'où les données sont issues. Ainsi, les différentes régions ont été classées selon la classification de l'OMS (Afrique, Amérique, Méditerranée orientale, Europe, Asie du sud-est, Pacifique occidentale) et en fonction de quatre niveaux de revenu des pays (haut revenu, revenu moyen supérieur, revenu moyen inférieur, bas revenu). Il en est ressorti que la plupart des régions du monde, selon la classification de l'OMS, ont fourni des données épidémiologiques à l'exception de l'Afrique. En effet, nous remarquons sur la figure 2 que seulement 56% des pays d'Afrique ont fourni des données épidémiologiques alors que les autres pays ont un taux de participation à 85%. Par ailleurs la classification en fonction des revenus a montré que l'ensemble des pays ont fourni des données épidémiologiques à l'exception des pays ayant un bas revenu.

WHO Region		
Africa	56%	15
Americas	97%	20
Eastern Mediterranean	91%	18
Europe	90%	44
South-East Asia	99%	9
Western Pacific	85%	9

Figure 2 : proportion de pays classés en fonction de la classification de l'OMS ayant fourni des données épidémiologiques, figure issue de l'atlas of Multiple Sclerosis 3rd édition 2020.(11)

En effet nous remarquons sur la figure 3 que les pays ayant un haut revenu, un revenu moyen supérieur et un revenu moyen inférieur ont au moins un taux de réponse à 25% alors que les pays avec un bas revenu ont un taux de réponse à 10%.

World Bank		
High Income	94%	46
Upper Middle Income	98%	34
Lower Middle Income	87%	25
Low Income	37%	10

Figure 3 : proportion de pays, classés en fonction du revenu ayant fourni des données épidémiologiques, figure issue de l'atlas of Multiple Sclerosis 3rd édition 2020(11)

Un score de confiance a été établie pour évaluer la qualité des données notamment les données de prévalence fournies. Ce score était basé sur les caractéristiques suivantes :

- La taille de la population couverte
- L'année de la collection des données
- Les critères utilisés pour diagnostiquer la SEP
- Le type de source de données
- La revue par un comité scientifique

En fonction de ces critères les scores de confiance suivants pouvaient être attribués :

- Haute
- Modérée
- Faible
- Aucune évidence
- Absence de donnée de prévalence

Ainsi 20% des experts ont fourni des données de prévalence dont les sources avaient un indice de confiance fort, 34% ont fourni des données avec un indice de confiance modérée, 23% ont fourni des données avec un indice de confiance faible, 6% ont fourni des données avec un indice de confiance très faible, 8% des experts n'avaient pas de preuve de prévalence, et 10% des experts étaient dans l'impossibilité de fournir de telles données. Ces résultats sont décrits dans la figure 4. Il a aussi été rapporté qu'en Afrique et en Asie du sud, beaucoup d'experts n'avaient pas de données de prévalence à fournir et qu'il y avait une tendance claire vers des sources de données plus nombreuses et de meilleure qualité au fur et à mesure que l'on passe des pays à faible revenu aux pays à revenu élevé.

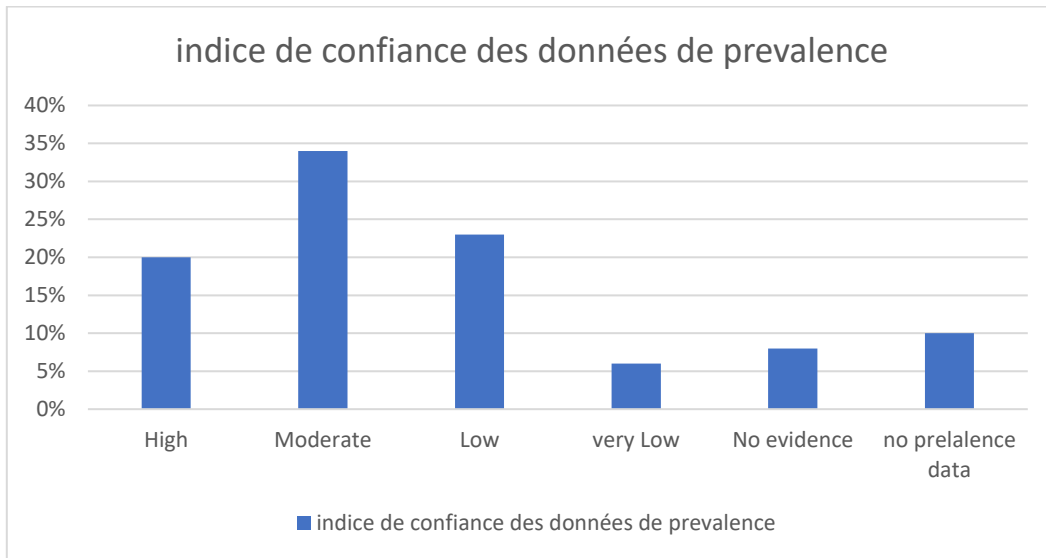


Figure 4: indice de confiance des données de prévalence, figure adaptée de l'atlas of Multiple Sclerosis 3rd édition 2020(11)

En tout 104 pays ont rapporté des données de prévalences ce qui couvrirait 83% de la population mondiale. Ainsi il manquait une représentativité de 17% . Pour ce faire, il a été recherché des données de prévalence dans la littérature ce qui a permis de trouver des données de prévalence pour 19 pays. Il y avait des données de prévalence pour 123 pays. Il manquait des données de prévalence pour 95 pays. Cependant la plupart de ces lacunes de données provenaient de régions du monde où la prévalence de la SEP est plus faible il en a été tenu compte dans la méthode de calcul, améliorant ainsi la précision de l'estimation.

Il a pu être estimé grâce aux données récoltées que la prévalence globale de la sclérose en plaques est de 36 pour 100 000 habitants ce qui équivaut à 1 personne sur 3000. Il a donc pu être estimé que 2,8 millions de personnes sont atteintes de sclérose en plaques dans le monde. Par ailleurs, la prévalence a aussi été estimée dans les différentes régions du monde comme décrit dans la figure 5. Ainsi en Europe la prévalence est de 133 pour 100 mille habitants, en Amérique la prévalence est de 112 pour 100 mille habitants, en méditerranée orientale la prévalence est de 112 pour 100 mille habitants, en Asie du sud est la prévalence est de 9 pour 100 mille habitants, en Afrique et en Pacifique ouest la prévalence est de 5 pour 100 mille habitants. Ainsi il peut être remarqué que la prévalence de la sclérose en plaques est très importante en Europe et en Amérique.

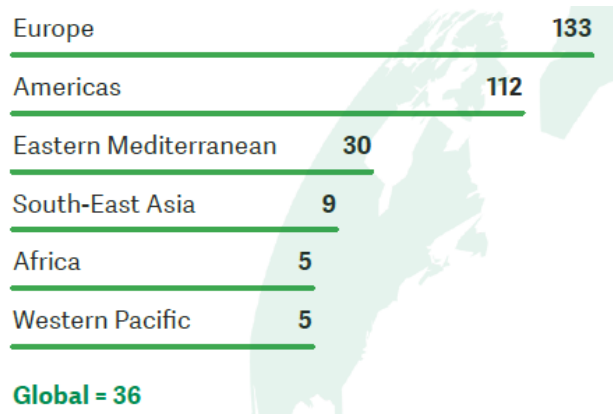


Figure 5 : prévalence dans les différentes régions du monde, figure issu de l'atlas of Multiple Sclerosis 3rd editon 2020(11)

Plusieurs études ont montré que la prévalence de la SEP est liée à la latitude, les personnes vivant dans des pays proches de l'équateur ayant un risque plus faible de SEP, tandis que celles vivant dans des pays à plus haute latitude ont un risque plus élevé (plus proches des pôles nord/sud). L'hypothèse suggérée est que les personnes qui vivent dans des latitudes géographiques plus élevées peuvent recevoir moins de lumière solaire, et donc des niveaux de vitamine D plus faibles, ce qui pourrait expliquer la relation avec la latitude. Les données représentées visuellement sur la figure 6 confirment cette hypothèse. Cet effet de latitude s'observe également au sein de nombreux pays. Par exemple, en Australie, les personnes vivant dans la partie la plus méridionale du pays (la plus éloignée de l'équateur) - la Tasmanie - ont presque deux fois plus de risques de développer une SEP que celles vivant dans l'État septentrional du Queensland (139 pour 100 000 personnes en Tasmanie, contre 75 pour 100 000 dans le Queensland).

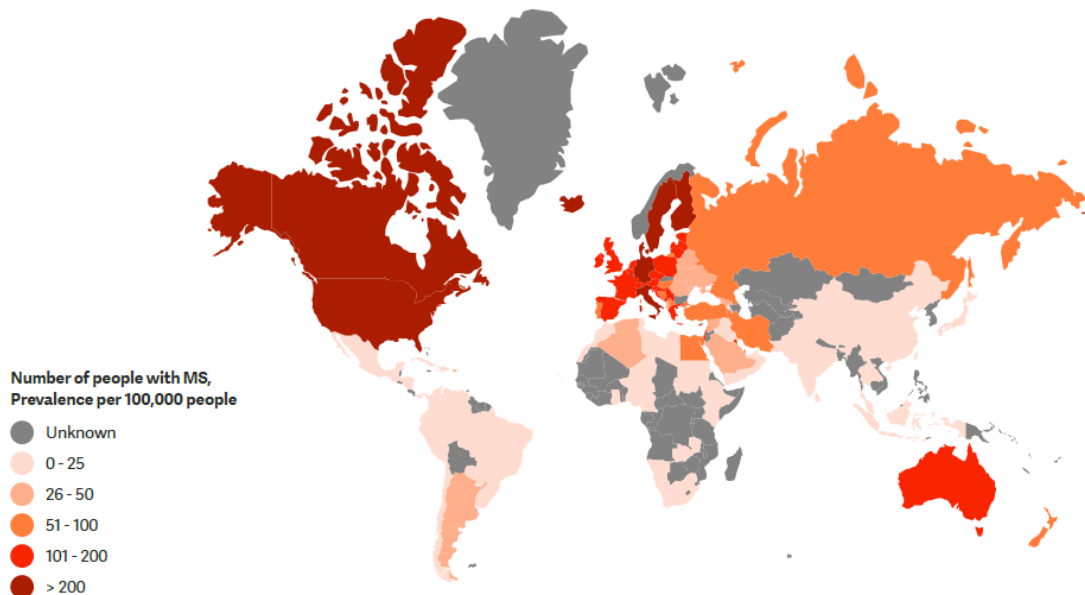


Figure 6 : répartition de la prévalence de la sclérose en plaques dans le monde, figure issue de l'atlas of Multiple Sclerosis 3rd edition 2020(11)

Les précédentes éditions de la fédération internationale de la sclérose en plaques ont montré qu'il y a au moins deux fois plus de femmes (69 %) que d'hommes (31 %) atteints de sclérose en plaques. Cette proportion de femmes est encore plus importante dans les régions du Pacifique occidental et de l'Asie du Sud-Est, où les femmes sont trois fois plus nombreuses que les hommes. Dans la figure 7 nous pouvons lire les pourcentages de femmes atteintes de sclérose en plaques en fonction des zones géographiques. Ainsi dans le pacifique ouest 78% des patients atteints de sclérose en plaques sont des femmes, 76% en Asie du sud-est, 71% en Amérique, 69% en Europe, 67% en Afrique, 66% en méditerranée orientale.

Western Pacific	78%
South-East Asia	76%
Americas	71%
Europe	69%
Africa	67%
Eastern Mediterranean	66%

Figure 7 : Pourcentage de femmes atteintes de sclérose en plaques, figure issue de l'atlas of Multiple Sclerosis 3rd edition 2020(11)

Au sein des régions, on observe des variations dans le rapport entre les sexes. Par exemple dans la région de la Méditerranée orientale, le ratio moyen est de 2 femmes pour un homme, mais il existe plusieurs pays où les femmes atteintes de sclérose en plaques sont plus nombreuses que les hommes dans un rapport de 3 ou même 4 pour 1, tels que l'Égypte, l'Iran, l'Autorité palestinienne et le Soudan.

L'âge moyen du diagnostic de la sclérose en plaques est d'environ 32 ans. L'âge moyen du diagnostic est relativement constant dans toutes les régions du monde (de 30 à 33 ans dans les six régions de l'OMS). Cependant, dans certains pays l'âge moyen du diagnostic varie de 20 ans à 50 ans. Il n'y a pas de traitement curatif pour la SEP, ce qui signifie que les gens vivent avec la maladie pendant plusieurs décennies. Cela différencie la SEP d'autres maladies neurologiques comme la démence et les accidents vasculaires cérébraux, qui touchent principalement les personnes âgées de 65 ans ou plus. La SEP est la cause neurologique la plus fréquente de handicap chez les jeunes adultes. Cependant la SEP ne touche pas seulement les adultes, au moins 30 000 enfants et adolescents de moins de 18 ans vivent avec la SEP (1,5% du nombre total de personnes atteintes de SEP dans les pays rapportant des données de prévalence pédiatrique). Bien qu'il s'agisse probablement d'une sous-estimation due au fait qu'une forte proportion de pays n'était pas en mesure de fournir des données, il s'agit d'une augmentation par rapport aux 7 000 cas par rapport à l'atlas de 2013. Cette augmentation est probablement le reflet d'un certain nombre d'études de prévalence pédiatrique publiées depuis le précédent atlas.

Il existe différentes formes de scléroses en plaques telles que la forme rémittente récurrente, la forme progressive, la forme secondairement progressive. Comme nous pouvons le voir sur la figure 8, 85% des personnes atteintes de la SEP dans le monde ont un diagnostic initial de forme rémittente récurrente et 12% d'une SEP progressive. Les 3 % restants ont un type de maladie inconnu au moment du diagnostic. Compte tenu du faible nombre d'experts fournissant ces informations (65 pays) et en particulier du manque de données dans les régions d'Afrique et du Pacifique Ouest, il n'est pas possible de commenter les différences régionales.

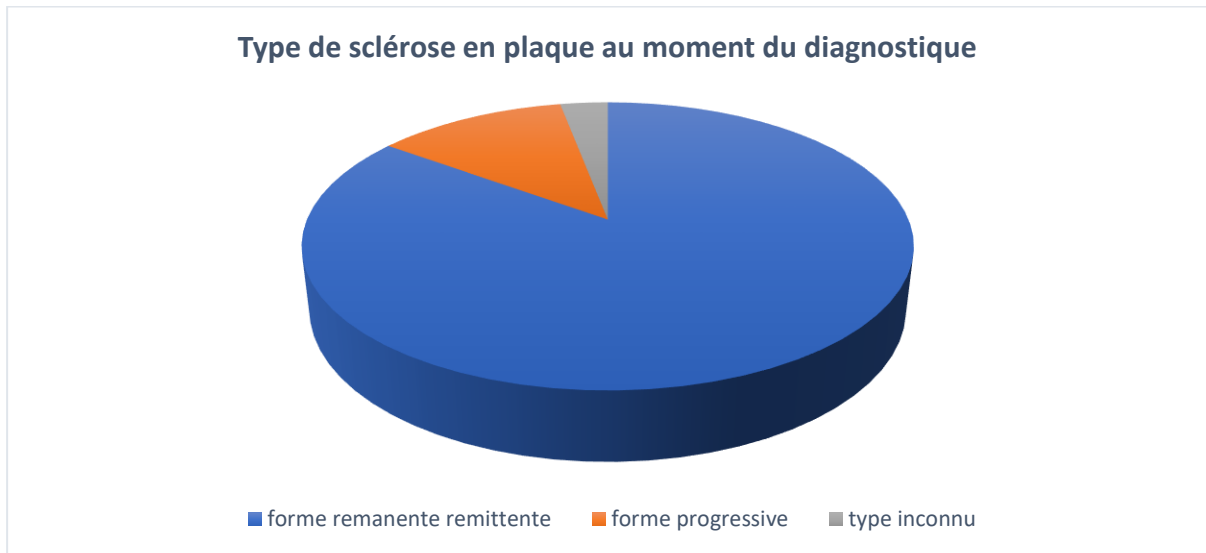


Figure 8 : Type de sclérose en plaques au moment du diagnostic, figure adaptée de l'atlas of Multiple Sclerosis 3rd edition 2020(11)

Les données d'incidence font défaut dans de nombreux pays du monde. Les experts de seulement 75 pays ont été en mesure de fournir ces données. Les données d'incidence mesurent le nombre de nouveaux cas diagnostiqués dans le pays sur une année et sont donc essentielles pour nous aider à comprendre si le risque de SEP augmente avec le temps. 107 000 personnes ont été diagnostiquées comme ayant une SEP par an dans les 75 pays rapporteurs. Cela équivaut à presque 300 personnes diagnostiquées chaque jour, ce qui signifie que toutes les 5 minutes, une personne est diagnostiquée atteinte de scléroses en plaques. Ce chiffre d'incidence est une sous-estimation, car nous ne disposons pas des données de tous les pays. Un taux d'incidence moyen de 2,1 pour 100 000 personnes par an a été calculé dans les 75 pays ayant fourni des données. Ce taux ne peut pas être appliqué à l'ensemble de la population mondiale totale en raison des disparités dans les données et du fait que les données d'incidence sont plus susceptibles d'être rapportées dans les pays à haut revenu et à forte prévalence.(11)

III. Etiologie

Bien qu'il s'agisse de l'un des troubles neurologiques les plus courants au monde, la ou les causes de la sclérose en plaques (SEP) demeurent peu connues. Différentes hypothèses ont été émises tel que des prédispositions génétiques, des facteurs environnementaux, ou encore la thèse de la réactivation virale

1. Les facteurs génétiques

Différentes études ont permis de mettre en évidence l'implication de la génétique dans le risque de développement de la sclérose en plaques. La contribution de l'hérédité génétique dans la sclérose en plaques a été établie très tôt. Des études sur la transmission interfamiliale de la sclérose en plaques ont établi que celle-ci n'est pas une maladie mendélienne, c'est-à-dire que celle-ci ne se déclenche pas suite à l'expression d'un gène muté, mais par l'expression de plusieurs variants génétiques. Ainsi l'incidence et la prévalence de la sclérose en plaques sont plus élevées chez les membres de la famille des personnes atteintes de la sclérose en plaques que dans la population générale. Le rôle de la contribution génétique à la SEP est apparu dans des études de regroupement de jumeaux et de familles. Les jumeaux monozygotes ont montré qu'ils présentaient un risque clinique nettement plus élevé (25 % à 30 %) que celui des jumeaux dizygotes ou encore appelé faux jumeaux (3 % à 7 %)(12). Des antécédents familiaux de la SEP ont été signalés chez 15 à 20 % des patients atteints de SEP, ce qui est beaucoup plus élevé que la prévalence dans la population générale. Chez les apparentés au premier degré d'un patient atteint d'une sclérose en plaques, le risque de développer une SEP est estimé à 3% (4% pour les frères et sœurs, 2% pour les parents, 2% pour les enfants), soit trois fois plus élevé que le risque ajusté en fonction de l'âge pour les parents au deuxième et au troisième degré et 10 à 30 fois supérieur au risque ajusté selon l'âge dans la population générale. Le risque de SEP est nettement plus élevé si les deux parents sont atteints de SEP et le risque pour les demi-frères et les demi-sœurs est inférieur à celui des frères et sœurs, et le risque pour les demi-frères et sœurs par alliance et pour les personnes adoptées par des familles atteintes de SEP sont similaires à ceux de la population générale(13). Ainsi, le risque familial de de récurrence familiale de la SEP augmente avec l'importance du partage génétique avec le membre de la famille atteint de la sclérose en plaque.(14)

Différentes études ont permis de montrer l'implication du système HLA dans l'hérédité de la sclérose en plaques. Le système HLA est codé sur le bras court du chromosome 6, sur le locus 6p21. Il s'agit d'une région dense en gènes, avec de nombreux loci de réponse immunitaire. Les gènes HLA ont été reconnus pour leur rôle essentiel dans l'histocompatibilité. Les loci classiques HLA de classe I et II sont les loci les plus polymorphes dans le génome humain. Il existe deux grandes classes de gènes codant pour le système HLA. La région télomérique du chromosome 6 contient les

gènes du CMH de classe I, tandis que la région proximale du centromère code pour les gènes du CMH de classe II. Les molécules codées par les gènes HLA de classe I et de classe II sont des glycoprotéines de surface cellulaire dont le rôle principal dans la réponse immunitaire est de présenter de courts fragments de peptides antigéniques aux cellules T. Les molécules HLA classiques de classe I, HLA-A, -B et C, sont présentes sur la plupart des cellules nucléées sous forme d'hétérodimères et présentent des peptides principalement dérivés de protéines synthétiques endogènes aux cellules T CD8. Les molécules classiques de classe II, HLA-DR, -DQ et DP, consistent en une chaîne alpha et une chaîne bêta, associées sous forme d'hétérodimères sur la surface cellulaire des cellules présentatrices d'antigènes telles que les cellules B, les cellules dendritiques et les monocytes/macrophages. Les molécules de classe II servent également de présentoirs pour les peptides transformés, ces peptides proviennent principalement de protéines membranaires et extracellulaires (par exemple, les peptides bactériens). Ils sont présentés principalement aux lymphocytes T CD4. Un troisième groupe de gènes, connu sous le nom de CMH classe III, se situe entre les régions de classe I et II et comprend les gènes codant pour des protéines du complément, de la 21a-hydroxylase, du TNF alpha(15).

Certains haplotypes du CMH de classe 2 sont incriminés dans la susceptibilité d'apparition de la sclérose en plaques. Récemment, des études d'association pangénomique ont démontré que le principal signal de susceptibilité de la maladie est imputable au gène HLA-DRB1*15 :01 dans la région de classe II du CMH(16). Celui-ci aurait un Odds Ratio (OR) moyen de 3,08. Il augmente donc le risque d'apparition de la maladie de trois fois. Cependant DRB1*15 :01 est surtout présent dans la population européenne et peu présent dans la population asiatique(15). Par ailleurs il a été prouvé que l'hétérozygotie DRB1*15:01 avec DRB1*08:01 augmente le risque de la survenue de la sclérose en plaques lors de l'analyse d'une cohorte ashkénazes et de non ashkénazes d'Israël (17).

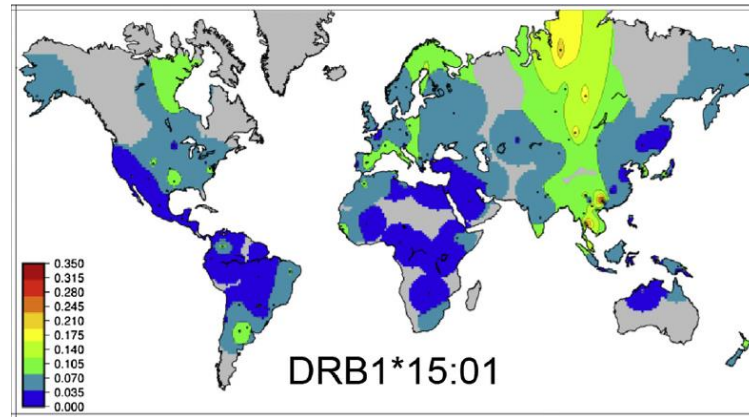


Figure 9: fréquence de l'allèle HLA DRB1*15:01 dans le monde, figure issue de Hollenbach JA, Oksenberg JR. *The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. J Autoimmun.* 2015.(15)

Il a été aussi prouvé que l'allèle DRB1*04:05 augmente le risque de sclérose en plaques de types asiatique. La sclérose en plaques de type asiatique a un âge d'apparition plus précoce, une gravité moindre et une absence de lésions cérébrales(18).

D'autres allèles de risque DRB1 ont été signalés comme favorisant le risque d'apparition d'une sclérose en plaques incluant les allèles DRB1*03:01 et DRB1*13:03. DRB1*03:01, le principal allèle de risque dans le diabète de type1, semble avoir un effet récessif dans la SEP. L'association DRB1*03:01 a été observée pour la première fois dans une cohorte de Sardaigne mais cet allèle est aussi très courant en Europe, en Afrique et en Asie (19). L'allèle DRB1*13:03 est aussi associé à une augmentation du risque de survenu de sclérose en plaques. L'association de DRB1*13:03 avec la SEP a de nouveau été identifiée par l'analyse de la cohorte ashkénazes et non ashkénazes d'Israël(17).

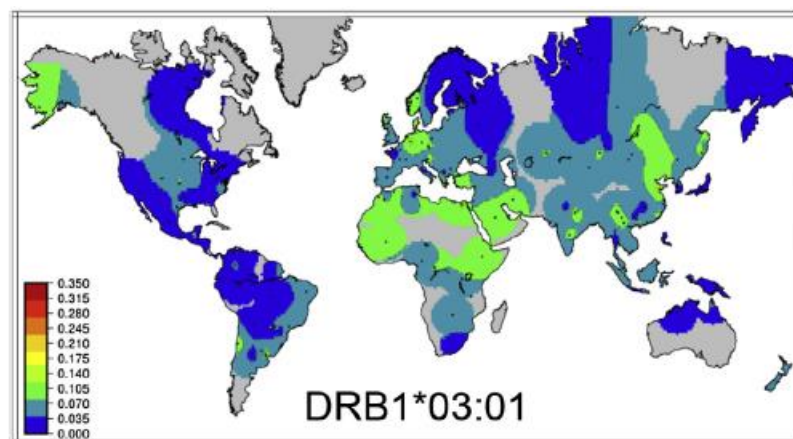


Figure 10 : fréquence des allèles DRB1*03:01 dans le monde, figure issue de Hollenbach JA, Oksenberg JR. *The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. J Autoimmun.* 2015.(15)

Une association de DRB1*15:03 avec l'augmentation du risque de SEP a également été observée dans des cohortes de population provenant d'Iran, du Brésil et de la Martinique(20).

Au niveau du système HLA de type 1 il semblerait que l'allèle HLA-A*03 :01 soit impliqué dans l'augmentation du risque de survenue de la maladie. Cependant il existe aussi des allèles protecteurs tel quel l'allèle DQB1*06 :03(15).

Finalement la sclérose en plaques est une pathologie liée à la génétique. En effet certains variants augmenteraient la susceptibilité d'apparition. Il s'agit donc d'une pathologie à susceptibilité génétique, cependant il existe aussi des facteurs environnementaux qui pourraient augmenter le risque de sclérose en plaques.(15)

2. Facteurs environnementaux

2.1. Le tabac

Différents facteurs environnementaux peuvent influencer l'apparition d'une sclérose en plaques notamment le tabac. Une méta-analyse publiée en 2017 avait pour but d'étudier cette association. L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer la relation entre le tabagisme et le risque de survenue de la SEP et la progression de la SEP en appliquant les critères pour évaluer la probabilité d'une association causale. Cette étude a eu pour but pour d'étudier l'influence du tabac sur ces trois critères :

- le risque de SEP
- la conversion d'un syndrome cliniquement isolé (SCI) en une sclérose en plaques cliniquement définie (SPCD),
- la progression de la sclérose en plaques rémittente.

Les résultats de cette méta-analyse sont les suivants. Le tabagisme avait une association statistiquement significative avec le risque de SEP (OR/RR 1,54, 95% CI 1,46-1,63]) et le risque de SEP secondairement progressive (HR 1,80, IC 95 % [1,04-3,10]), mais l'association avec la progression du CIS vers la SEP-SP était non significative (HR 1,13, IC 95 % [0,73-1,76]). Il existe ainsi des preuves solides d'un rôle causal du tabagisme dans le risque de SEP, mais seulement des preuves modérées d'une association causale entre le tabagisme et la progression de la SEP. Cette méta analyse qui vient supporter des résultats d'études précédentes permet d'analyser l'association entre le tabagisme et la SEP et suggère l'implication causale possible du tabagisme dans le développement et la progression de la SEP. Les

mécanismes qui pourraient associer le tabac à la survenue de la sclérose en plaques sont les suivants :

- Le fait que la nicotine augmente la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ce qui pourrait être une première étape dans le déclenchement de la sclérose en plaque
- Le cyanide qui contribue à la démyélinisation du système nerveux central
- L'oxyde nitrique lié à la dégénérescence et au blocage de la conduction des axones, or la perte axonale est représentative de la progression de la sclérose en plaques
- Le tabac pourrait faciliter la survenue de la sclérose en plaques chez les personnes ayant des prédispositions génétiques tel que le HLA-DRB1*15

Le tabac qui est un facteur de risque évitable a donc une importance non négligeable dans la survenue de la sclérose en plaque.(21)

2.2. La vitamine D

La vitamine D est principalement produite par l'action des rayons ultraviolets B (UVB) dans la peau qui répond à 80 à 90 % des besoins humains, mais cette principale source solaire naturelle est inégalement répartie dans le monde(22). Le 25-OH-D est le métabolite de la vitamine D généralement mesuré dans le sang, car il est représentatif du stock de vitamine D dans l'organisme. Actuellement il est recommandé d'avoir un taux de vitamine D situé entre 30-60 ng/ml ou 75-150 nmol/L(23).

On sait depuis longtemps que la latitude influence le risque de SEP. La prévalence de la maladie étant minimale à l'équateur et augmentant avec la latitude nord ou sud(24). En outre, la prévalence de la SEP peut changer après des migrations qui ont eu lieu au cours de la deuxième décennie de la vie, avec un effet bénéfique sur la prévalence de la SEP pour les personnes qui ont migré d'une région de haute latitude avec une prévalence élevée de la SEP vers une région plus ensoleillée, et de plus basse latitude, avec une faible prévalence de la SEP(25). Généralement il est observé au niveau mondial un gradient de prévalence Nord-Sud inversement corrélé à l'ensoleillement au niveau mondial(23). Il a donc été suggéré l'existence d'un facteur environnemental qui varie en fonction de la latitude dont le principal agent est l'UVB, impliquant par conséquent la vitamine D(26).

L'implication de la vitamine D dans le risque de SEP a été suggéré dans des études dans lesquelles la consommation de suppléments de vitamine D pendant l'adolescence ou de poissons gras (riches en vitamine D) semble avoir des effets protecteurs significatifs sur le risque de SEP plus tard dans la vie(27). Dans une autre étude, de jeunes soldats américains qui présentaient un taux sérique spontané de 25-OH-D supérieur à 40 ng/ml présentaient un risque de SEP 62 % plus faible que ceux dont le taux était inférieur à 25 ng/ml(28). Plus récemment, des résultats analogues ont été observés chez femmes enceintes suédoises, celles dont le taux de 25-OH-D sérique était supérieur à 30 ng/mL présentaient un risque de SEP 61 % plus faible que celles dont le taux était inférieur à 30 ng/mL(29) Le statut en vitamine D pendant la grossesse a également joué un rôle significatif dans le risque de SEP de la descendance dans deux autres études, aux États-Unis et en Finlande. Enfin, dans une étude danoise récente, le taux sérique de 25-OH-D des nouveau-nés semble influencer leur risque de SEP de 15 à 30 ans plus tard, avec l'observation suivante que pour chaque augmentation de 20 ng/mL du niveau sérique, le risque de SEP était diminué de 60 %(30) .Par conséquent, les résultats de ces multiples études suggèrent fortement qu'une insuffisance de l'exposition au soleil et/ou en vitamine D soit un facteur de risque de SEP(31).

Le rôle immunomodulateur général de la vitamine D a été abondamment documenté ces dernières années, impliquant les différentes catégories de lymphocytes T et B ainsi que plusieurs cytokines. Il est probable que la vitamine D intervienne dans la SEP par le biais de ces divers mécanismes. Par ailleurs certaines études ont montré que la supplémentation en vitamine D a eu pour effet d'améliorer l'état de santé des patients avec notamment des effets immunologiques bénéfiques : en particulier, avec une stimulation des lymphocytes T régulateurs et de l'IL-10 une diminution des lymphocytes pro-inflammatoires Th17, de l'IL-17 et une atténuation de l'immunoréactivité des lymphocytes B(31).

Certaines études d'association utilisant l'IRM et testant les niveaux sériques de 25-OH-D chez les patients atteints de SEP ont montré que des taux sériques relativement élevés étaient associés à une diminution du nombre de nouvelles lésions, suggérant ainsi une action bénéfique de cette vitamine sur la composante inflammatoire de la SEP(32). Par ailleurs, cinq études dont la méthodologie était comparable ont analysé les taux sériques de 25-OH-D et des poussées cliniques chez

les patients atteints de SEP. Ces études ont permis de prédire une réduction marquée des poussées de 50-70%, selon l'étude, pour chaque augmentation de 20 ng/ml du niveau sérique de la 25-OH-D dans le sérum. (31)

Ainsi le taux de vitamine D a un impact sur le risque de survenue de sclérose en plaques. La supplémentation en vitamine D des patients atteints de sclérose en plaques semble avoir un impact positif en limitant les poussées(31)

2.3. Le Virus Epstein Barr

Le virus d'Epstein-Barr (aussi appelé EBV) ou virus de l'herpès 4 (HHV-4) est un virus de la famille des Herpesviridae. Il fait partie de la sous-famille des Gammaherpesviridae. Le virus d'Epstein-Barr cause plusieurs maladies dont la mononucléose infectieuse et le lymphome de Burkitt. Le virus Epstein Barr est un virus qui a un taux d'infection global chez les humains de 95 % et qui persiste à vie. On dit que le virus entre en phase de latence. Chez les individus immunocompétents, cette persistance n'est pas associée à des symptômes cliniques. La primo-infection par l'EBV est généralement asymptomatique et se produit souvent pendant l'enfance, mais lorsqu'elle survient à l'adolescence ou à l'âge adulte, 30 à 50 % des cas se manifestent cliniquement comme une mononucléose infectieuse (MNI). L'immunodéficiences facilite la réactivation du virus. Le virus Epstein Barr est souvent évoqué comme un facteur de risque de déclencher une sclérose en plaques. (33)

En effet dans une méta-analyse des anticorps IgG anti-EBNA et IgG anti-EBNA-1 (Antigène nucléaire du virus d'Epstein-Barr) ont été trouvés chez les patients atteints de SEP et ce, de manière significative par rapport aux individus sains (34). D'autres publications avaient mis en évidence cette hypothèse chez les patients atteints de SEP. Cette augmentation des anticorps anti-complexe EBNA et anti-EBNA-1 dans la SEP se produit entre 5 et 20 ans avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie, et se poursuit ensuite. Par ailleurs une étude a déjà identifié deux protéines du virus BRRF2 et EBNA-1 qui partagent un ou plusieurs épitopes avec les protéines basiques de la myéline et sont reconnus par les anticorps présents dans le LCR et le sérum(35). Une autre méta-analyse a aussi démontré que la séropositivité IgG anti-capside virale était associée à une augmentation du risque de SEP. En effet l'Odds ratio était de 5,5 (IC à 95 % = 3,37-8,81 ; $p < 0,0001$), ce qui indique une association significative entre la SEP et l'exposition au virus.(36)

Enfin récemment une étude rétrospective a été publiée dans laquelle l'hypothèse est que la SEP est causée par le virus d'Epstein-Barr (EBV) dans une cohorte comprenant plus de 10 millions de jeunes adultes en service actif dans l'armée américaine dont 955 ont reçu un diagnostic de SEP pendant leur période de service. Le risque de SEP a été multiplié par 32 après une infection par l'EBV, mais n'a pas été augmenté après une infection par d'autres virus, y compris le cytomégalovirus. Les taux sériques de la chaîne légère des neurofilaments un biomarqueur de la dégénérescence neuro-axonale, n'ont augmenté qu'après une séroconversion au virus EBV(37).

En conclusion, la relation entre l'EBV et la SEP n'est pas claire à ce jour, mais le virus peut jouer un rôle important dans le développement de la SEP notamment par la présence d'anticorps anti EBNA et anti EBNA-1. L'infection par l'EBV peut être un facteur environnemental qui, avec d'autres facteurs environnementaux ou endogènes, peut altérer la fonction normale du système immunitaire, sous la forme d'auto-immunité, d'inflammation et de démyélinisation(37).

2.4. L'obésité

L'obésité est un problème de santé publique dans le monde entier. Actuellement environ 35 % des adultes aux États-Unis sont obèses(38). L'obésité a énormément progressé au cours des 30 dernières années, elle a notamment doublé chez les enfants et quadruplé chez les adolescents(39). Plusieurs études ont été réalisées ces dix dernières années, démontrant que l'obésité de la petite enfance et de l'adolescence est un facteur de risque important dans le développement de la sclérose en plaques.

La première étude à examiner cette relation a été menée auprès de deux cohortes de femmes. Il a été constaté que les femmes ayant un IMC ≥ 30 kg/m² à l'âge de 18 ans avaient un risque 2,25 fois plus élevé de développer une SEP par rapport à celles dont l'IMC se situait dans la fourchette normale(40). D'autres études, dont les données provenaient d'échantillons de population de Norvège et d'Italie ont confirmé que l'obésité multiplie par deux le risque de SEP. Ce risque était encore plus élevé chez les personnes atteintes d'obésité à l'âge de 25 ans, avec un odds ratio de 2,21 pour les hommes et 2,27 pour les femmes(41).

Dans une étude prospective danoise, les dossiers scolaires de plus de 300 000 personnes ont été utilisés pour examiner l'IMC dans l'enfance et le risque de SEP à

l'âge adulte. Il a été constaté qu'une augmentation d'une unité d'IMC entre les âges de 7 et 13 ans était systématiquement associée à une augmentation significative du risque de SEP (HR=1,17-1,20) chez les filles. Les garçons présentaient également un risque accru, mais les résultats n'étaient significatifs que pour les 8-10 ans (HR=1,14-1,15)(42).

Le rôle de l'obésité infantile dans le risque de sclérose en plaques pédiatrique et adulte a été confirmé dans deux études. Les résultats ont montré que l'obésité infantile était significativement associée à un risque accru de SEP pédiatrique ou de syndrome clinique isolé. Ceux qui étaient modérément obèses avaient 1,28 fois plus de risque de développer une sclérose en plaques et ceux qui étaient extrêmement obèses avaient 2,10 fois plus de risque de développer la maladie. Une analyse stratifiée selon sexe a démontré que l'association était significative chez les femmes, mais pas chez les hommes. Par ailleurs, les filles extrêmement obèses avaient trois fois plus de risques de développer la maladie que les filles de poids normal(43). Cependant une autre étude récente va à l'encontre de ces résultats. Celle-ci a démontré un risque accru de sclérose en plaques en cas d'obésité à l'adolescence, cependant elle n'a pas trouvé d'association significative entre ces deux facteurs en cas d'obésité lors de l'enfance(44).

En résumé, bien qu'il y ait un consensus général sur le fait que l'obésité chez les jeunes adultes, en particulier entre 18 et 25 ans, soit associée à la susceptibilité à la SEP, l'association entre l'obésité pendant l'enfance ou l'adolescence et le risque de SEP n'a pas été établie.(45)

IV. Physiopathologie

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire du système nerveux central. Il s'agit d'une pathologie démyélinisante au niveau de la substance blanche. Cela conduit à une altération de la conduction nerveuse.

1. Rappel sur le système nerveux central

Le tissu cérébral est constitué principalement de deux types de cellules. Tout d'abord il y a les neurones qui ont pour fonction de générer, recevoir ou transmettre des messages.

Le neurone est une cellule excitable constituant l'unité fonctionnelle de la base du système nerveux. Il est constitué d'un corps cellulaire avec un noyau, un

cytoplasme et des organites. Il est constitué de prolongements cellulaires tel que des dendrites et un axone.

Les cellules neuronales sont présentes dans certaines zones du cerveau. Ces groupements de couleur grisâtre sont qualifiés en conséquence de substance grise. Cette substance grise est présente au niveau du cortex hémisphérique et cérébelleux, au niveau des noyaux profonds et plus bas dans le tronc cérébral et le cervelet.

Les axones issus des neurones sont regroupés pour former des faisceaux de fibres. Ces zones forment des zones blanches et qualifiées par conséquent de substance blanche.

Pour augmenter la conduction nerveuse, il faut augmenter la vitesse de transmission des signaux, cependant la membrane des neurones est peu conductrice. La myéline, qui multiplie le diamètre de l'axone par 100 augmente la vitesse de conduction nerveuse. La myéline n'est autre que la membrane des oligodendrocytes qui s'enroulent autour des axones. Sur un axone, on peut observer des successions de segments axonaux enrobés de myéline appelé aussi appelé internœuds et des segments amyéliniques correspondant aux nœuds de Ranvier.

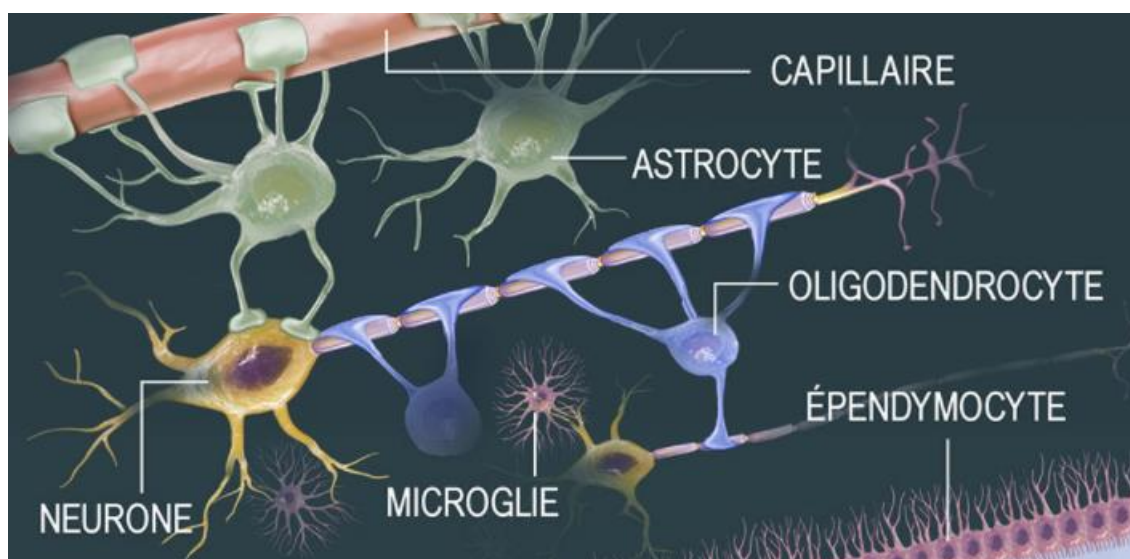


Figure 11 : schéma des différentes cellules présente dans le système nerveux central, schéma issu de [https://www.visiblebody.com/fr/learn/nervous/neurons\(46\)](https://www.visiblebody.com/fr/learn/nervous/neurons(46))

Il existe d'autres types de cellules que les cellules neuronales. Les cellules dites gliales n'ont pas de rôle direct dans la transmission des messages. Elles constituent deux groupes de cellules distinctes.

Les cellules d'origine neuroectodermique constituent la macroglie tels que les oligodendrocytes et les astrocytes. Les astrocytes sont les plus nombreuses des

cellules gliales. Ils sont constitués de prolongements qui permettent d'entretenir des contacts avec d'autres cellules tel que les neurones, les cellules épendymaires et les cellules endothéliales. Comme nous l'avons vu précédemment les oligodendrocytes sont surtout impliqués dans la formation de la myéline. Leur membrane s'enroulant autour des axones, ils permettent d'améliorer la vitesse de conduction nerveuse.

Les cellules d'origine mésenchymateuse constituent la microglie. Ces cellules se situent surtout au niveau du tube neural. Ces cellules assurent essentiellement une fonction phagocytaire notamment en se transformant en macrophages. Elles sont aussi capable de proliférer suite à une lésion du cerveau.(47)

2. Anatomopathologie

Les plaques de démyélinisation correspondent à une atteinte de la myéline au niveau de la substance blanche du système nerveux. La composition cellulaire et moléculaire varie d'un patient à un autre. Quatre types de profil de plaques sont communément décrite :

- Les plaques de profil de type 1 sont constitués de Lymphocytes T, de macrophages de TNF alpha, de radicaux libre et d'interféron gamma
- Les plaques de profil de type 2 sont constitués majoritairement d'autoanticorps anti protéine basique de la myéline (MBP) anti glycoprotéine oligodendrocytaire de la myéline (MOG) et de complément
- Les plaques de profil de type 3 où l'on retrouve surtout des axones démyélinisés et une atteinte des oligodendrocytes.
- Les plaques de profil de type 4 sont retrouvées rarement. On retrouve surtout une atteinte dégénérative des oligodendrocytes. (48)

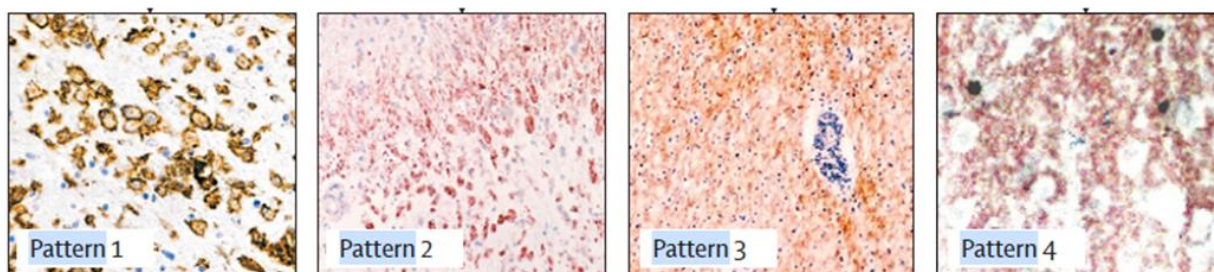


Figure 12 : Les différents types de plaques, figure issue de Compston et Coles, *Multiple sclerosis, The Lancet*, Volume 372, Issue 9648, 2008, (48)

3. Physiopathologie de la sclérose en plaque

La principale caractéristique de la sclérose en plaque est la présence d'une réaction inflammatoire dirigée contre la gaine de myéline. La physiopathologie de la SEP n'est pas totalement élucidée

Tout d'abord il semblerait qu'il y ait une activation des cellules auto réactives en périphérie du système nerveux central. L'hypothèse principale consisterait à un mimétisme moléculaire, à savoir une réaction croisée entre l'antigène d'un agent infectieux tel que l'EBV et un peptide de la myéline. Ainsi les LT reconnaîtraient ces deux antigènes dont l'un est un antigène du soi ce qui déclencherait une réponse immunitaire contre le soi (49).

Pour que les lymphocytes soient activés et dirigés contre les molécules du soi, il faut qu'il y ait une interaction avec une cellule présentatrice d'antigènes (CPAG). Ces cellules portent à leur surface une molécule appelée complexe majeur d'histocompatibilité de classe II qui permet de présenter l'antigène au TCR présent à la surface des lymphocyte T. Cette interaction entraîne la sécrétion d'IFN-béta par les CPAG et l'expression à la hausse des récepteurs CD154 à la surface des lymphocytes T qui interagissent avec le CD40 exprimé de manière constitutive à la surface de CPAG. La combinaison de ces interactions entraîne l'augmentation de CD80 et CD86 à la surface des CPAG. Ces molécules interagissent respectivement avec les récepteurs CD28 et CTLA4 à la surface des cellules T. Après ce deuxième signal, les cellules T deviennent activées, et les CPAG commencent à sécréter d'importantes cytokines, dont l'IL-12, l'IL-23 et l'IL-6, qui se lient aux à des récepteurs spécifiques sur les cellules T et les poussent à sécréter différentes cytokines, telles que l'IFN-gamma ou l'IL-17. Les cellules T commencent également à sécréter de l'IL-2, qui active alors ses propres récepteurs CD25 ou le récepteur de l'IL-2. Suite à ces interactions les lymphocytes TCD4+ vont se différencier en sous type TH1 notamment par l'action d'Interféron gamma et d'IL-12, et en TH17 sous l'action des TGF-béta, IL-6 et IL-23. Les lymphocytes TH1 activés vont sécréter de l'INF gamma, du TNF alpha, et les lymphocytes TH 17 vont sécréter de l'IL17, IL 21, IL22. Les lymphocytes B vont être aussi activés soit par la reconnaissance de l'antigène par le BCR ou par une interaction entre LTCD4 et le LB. Les LT CD8 vont être activées par les cellules dendritiques par présentation croisées de l'antigène et vont se différencier en LTCD8 régulatrices et

LTCD8 cytotoxiques(50). Ces interactions permettent l'activation et la différenciation des lymphocytes en périphérie du système nerveux central. (49) (51).

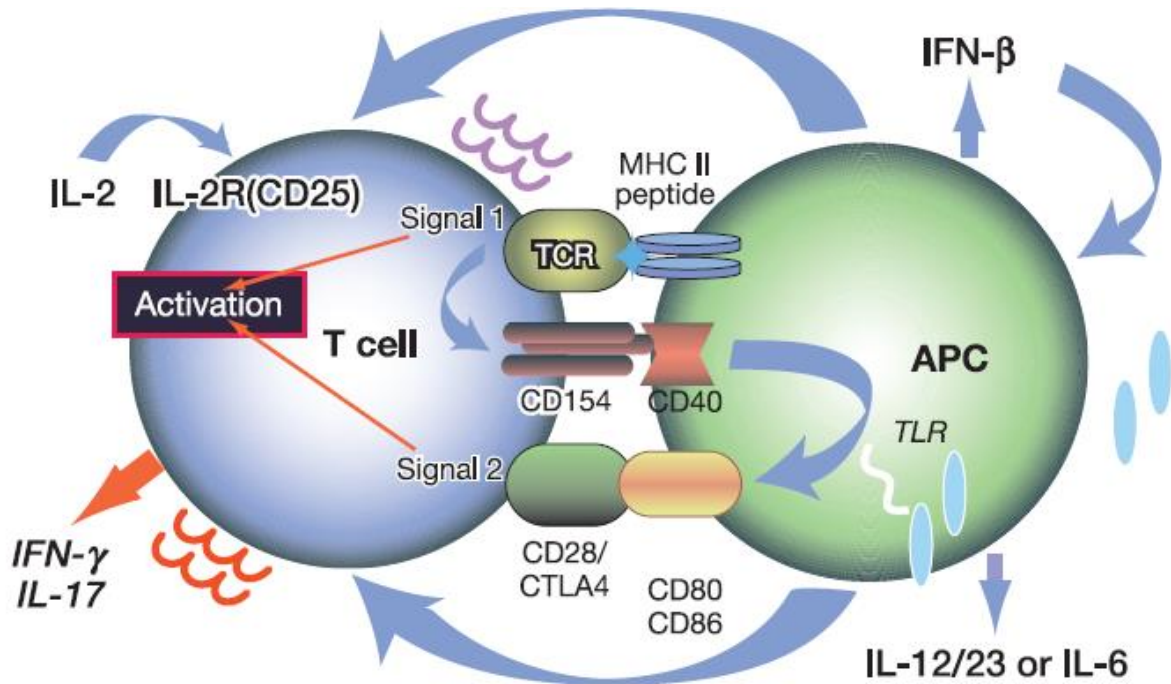
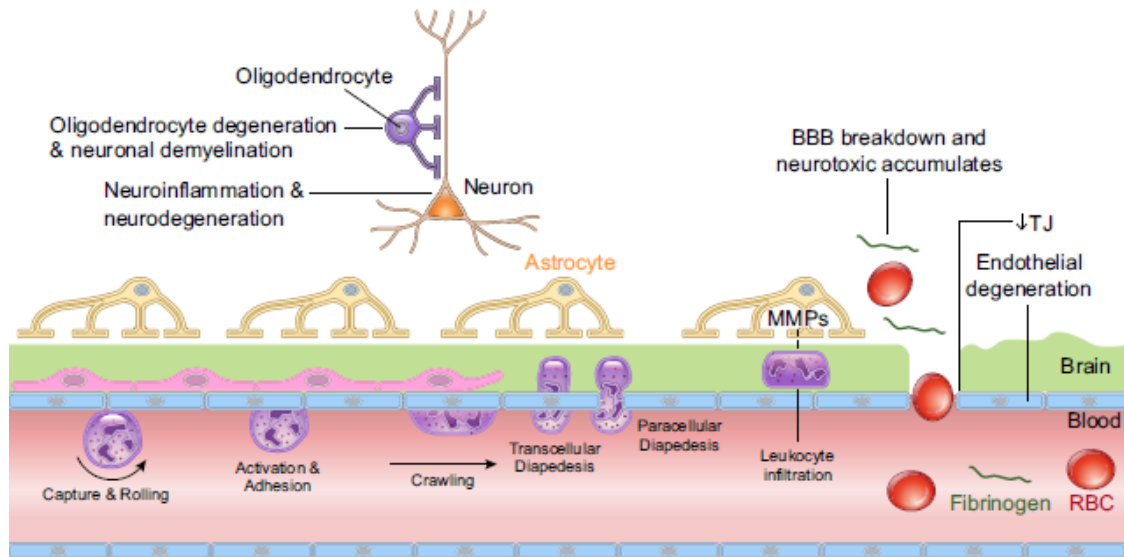


Figure 13 : synapse immunologique entre le LT CD4 et la cellule présentatrice d'antigène ; figure adapté de *Multiple sclerosis immunology : The healthy immune system vs the MS immune system* Lloyd H. Kasper, Jennifer Shoemaker *Neurology* Jan 2010, (51)

Ensuite pour que les cellules immunitaires puissent passer la barrière hémato encéphalique, il y a une rupture de la perméabilité de la barrière hémato encéphalique. L'infiltration des lymphocytes activés semble se faire selon plusieurs étapes, telles que la capture et le roulement, l'activation et l'adhésion, la reptation, et la diapédèse dans les veinules postcapillaires et les capillaires. Sur le plan mécanique, la capture et le roulement des leucocytes est médié par des interactions entre le ligand PSGL1 et les sélectines E et P des cellules endothéliales. Les leucocytes et l'endothélium sont activés et provoquent l'augmentation des récepteurs de la surface cellulaire qui médient l'adhésion leucocyte-endothélium. L'adhésion se produit par le biais d'interactions entre les intégrines des leucocytes LFA-1 et VLA-4 avec les molécules d'adhérence ICAM-1 et VCAM-1 endothéliales, respectivement. La reptation est principalement médiée par l'augmentation de l'expression des molécules d'adhérence endothéliales ICAM-1 et de l'ICAM-2. Ensuite vient l'étape de diapédèse. Il peut y avoir deux types de diapédèse, la diapédèse transcellulaire ou la diapédèse transendothéliale. La diapédèse transcellulaire est médiée par les molécules d'adhérence des cellules endothéliales ICAM-1, JAM-A, caveolin-1, PECAM1 CD99 et

par les molécules d'adhérence présentes sur les leucocytes LFA-1, CD49, PECAM1 et CD99. La diapédèse transendothéliale (ou paracellulaire) est régulée les molécules d'adhérence des cellules endothéliales VE-cadhérine JAM-A, ESAM, PECAM1, CD99 et par les molécules d'adhérence présentes sur les leucocytes LFA-1, PECAM1 et CD99.(52)



Leukocyte Infiltration Step	Capture & Rolling	Activation & Adhesion	Crawling	Transcellular Diapedesis	Paracellular Diapedesis
Endothelial cell adhesion molecules	E-selectin P-selectin	ICAM-1 VCAM-1	ICAM-1 ICAM-2	ICAM-1 JAM-A Caveolin-1 PECAM CD99	VE-cadherin JAM-A ESAM PECAM1 CD99
Leukocyte adhesion molecules	PSGL1 L-selectin	LFA-1 VLA-4	LFA-1 VLA-4 Mac-1	LFA-1 CD49 PECAM CD99	LFA-1 PECAM1 CD99

Figure 14 : migration des lymphocytes T activés à travers la barrière hémato-encéphalique, figure issue de Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev.* 2019 Jan 1(52)

Une fois que les lymphocytes TH 1 et TH17 ont traversé la BHE, ceux-ci rencontrent les cellules présentatrices d'antigènes du SNC telles que les cellules de la microglie. Une synapse immunologique se forme entre la cellule gliale l'antigène correspondant et le lymphocytes T. Les lymphocytes T sont ainsi réactivés et vont sécréter leurs cytokines respectives. Par la suite, des cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ , TNF- α ,) activent les cellules résidentes, telles que la microglie et les astrocytes. Celles si secrètent des chimiokines tel que CCL2 et CCL4 pour augmenter le

recrutement d'autres cellules immunitaires, y compris des monocytes, les cellules T CD8+, les cellules B et les mastocytes, à partir du sang périphérique. Les antigènes auxquels s'attaquent les cellules auto réactives sont assez variés. Ce peut être la protéine protéolipidique (PLP), la MBP ou encore la MOG Suite à cette étape des lésions inflammatoires vont se former. Cela est caractérisé par une BHE présentant un œdème tissulaire après la libération de médiateurs pro inflammatoires et des radicaux libres par les mastocytes (histamine, protéases, TNF- α , tryptase, 5-HT, NO), les macrophages (TNF- α NO, métalloprotéase) et les lymphocytes T (IFN- γ , TNF- α) Les lésions des oligodendrocytes, commencent à se produire à ce stade inflammatoire précoce. De nombreux processus peuvent conduire à la détérioration de la myéline/oligodendrocyte et de l'axone tels que :

- les radicaux libre (NO),
- le TNF- α ,
- le dépôt direct du complément, ainsi que l'activation du complément par les anticorps
- la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps via les récepteurs Fc,
- la phagocytose de la myéline par les macrophages/ mastocytes,
- la lyse directe des axones par les lymphocytes T cytotoxiques CD8+,
- la sécrétion de protéases et l'apoptose des oligodendrocytes.
- l'augmentation de la production et la diminution de la dégradation ou de la recapture du glutamate entraîne une cytotoxicité des oligodendrocytes médiée par le glutamate et entraîne leur apoptose.(53)

L'événement inflammatoire dure de quelques jours à deux semaines. Les "séquelles" sont caractérisées par des tronçons d'axones démyélinisés, d'oligodendrocytes apoptotiques, et de lymphocytes T, de transections d'axones, de macrophages chargés de lipides de myéline phagocytés, et le début de la prolifération des astrocytes. Outre l'élimination des débris, la résolution des lésions comprend une prédominance relative des cytokines, des Lymphocytes Th2/Th3, telles que l'IL-10 et le TGF- β , et la sécrétion de divers facteurs de croissance. Les précurseurs des oligodendrocytes encore présents dans le SNC adulte sont également activés, et les oligodendrocytes survivants commencent à remyéliniser les zones internodales dénudées. L'épaisseur originale de la myéline n'est pas retrouvée, et la vitesse de conduction nerveuse est donc plus lente dans ces zones "réparées". La myéline "

réparée " diffère de la myéline mature dans sa composition notamment par la présence d'isoformes de protéines myéliniques telle que la C8-MBP citrullinée. La C8-MBP est moins basique que la MBP mature en raison de la modification de six arginines en citrullines. La C8-MBP augmente au cours de l'évolution de la SEP et entraîne probablement une détérioration fonctionnelle de la myéline, ainsi qu'une vulnérabilité accrue à d'autres lésions(54).

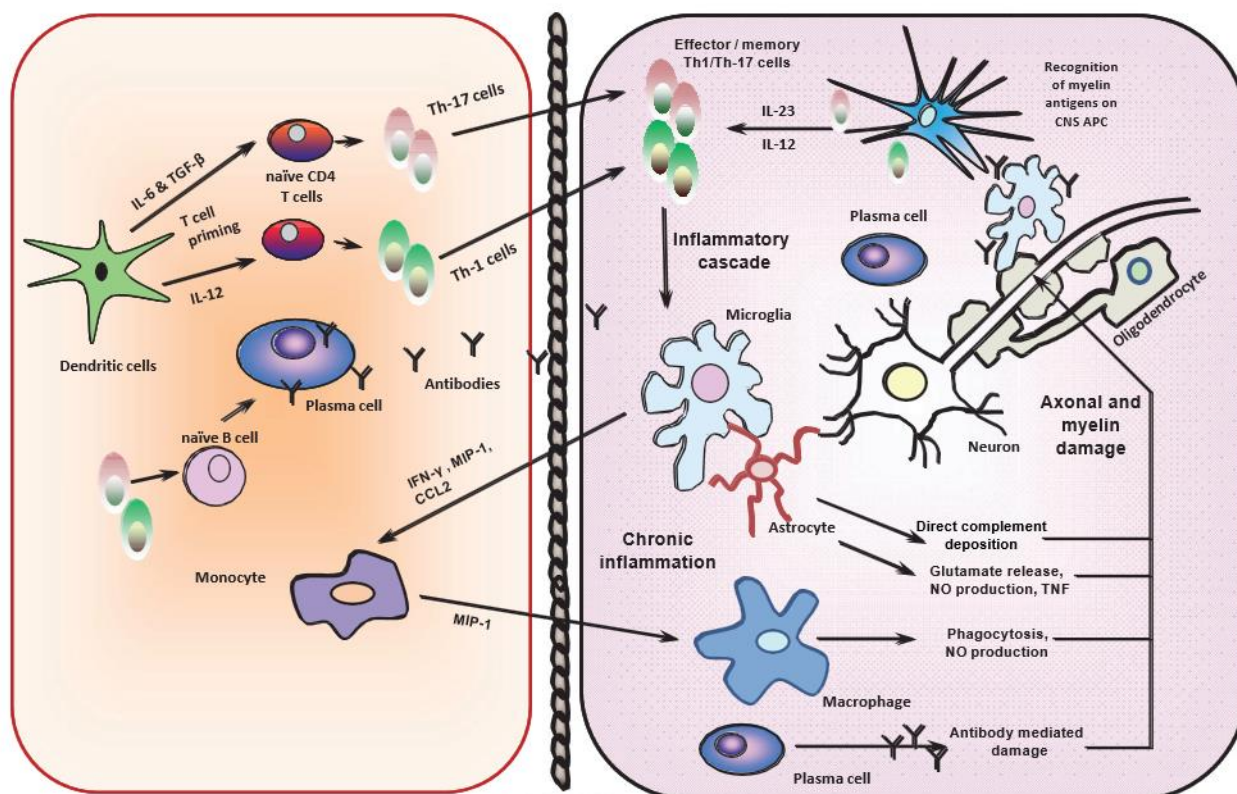


Figure 15 : schéma des mécanismes possibles de lésion et de récupération dans la sclérose en plaques ; figure issue de Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K, Gran B. *Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS)*. *Br J Pharmacol*. 2011 Oct;164(4):1079-106 (53)

V. Présentation clinique de la maladie

1. Les deux événements basaux de la sclérose en plaques

1.1 La poussée

Une poussée se définit comme l'apparition de nouveaux symptômes, la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants, s'installant de manière subaigüe en quelques heures à quelques jours et récupérant de manière plus ou moins complète. Sa durée est au minimum de 24 heures.

1.2 La progression

La progression est définie comme l'aggravation continue, sur une période d'au moins six mois de symptômes neurologiques. Une fois commencée, elle ne s'interrompt plus et est donc une cause majeure de handicap chez les patients atteints de SEP.

2. Les différentes formes de la pathologie

La sclérose en plaques est la première cause de handicap sévère non traumatique chez les jeunes adultes. Il existe principalement deux formes de sclérose en plaques. La forme rémittente-récurrente et la forme progressive. La forme rémittente-récurrente représente 85% des cas au début de la maladie.

2.1 La classification de Lublin en 1996

En 1996, Lublin propose une classification de la sclérose plaques. A cette époque il n'existait pas de consensus clair sur la classification de la sclérose en plaques pour décrire les différentes formes ou les stades cliniques de la maladie. Cela crée des problèmes réels et potentiels dans la communication entre les investigateurs, ainsi que dans la conception et le recrutement d'essais cliniques multicentriques pour de nouveaux agents thérapeutiques. Ainsi Lublin proposa la classification suivante :

- La sclérose en plaques rémittente-récurrente (RR) :

La définition, qui a été établie selon un consensus d'expert est la suivante : des poussées de la maladie clairement définies avec une récupération complète ou avec des séquelles et un déficit résiduel après la récupération. Les périodes entre les poussées de la maladie sont caractérisées par une absence de progression de la maladie. Les éléments qui définissent le SEP-RR sont les épisodes d'aggravation aiguë de la fonction neurologique suivis d'un degré variable de récupération avec une évolution stable entre les crises. Les figures 14 et 15 illustrent cette définition.

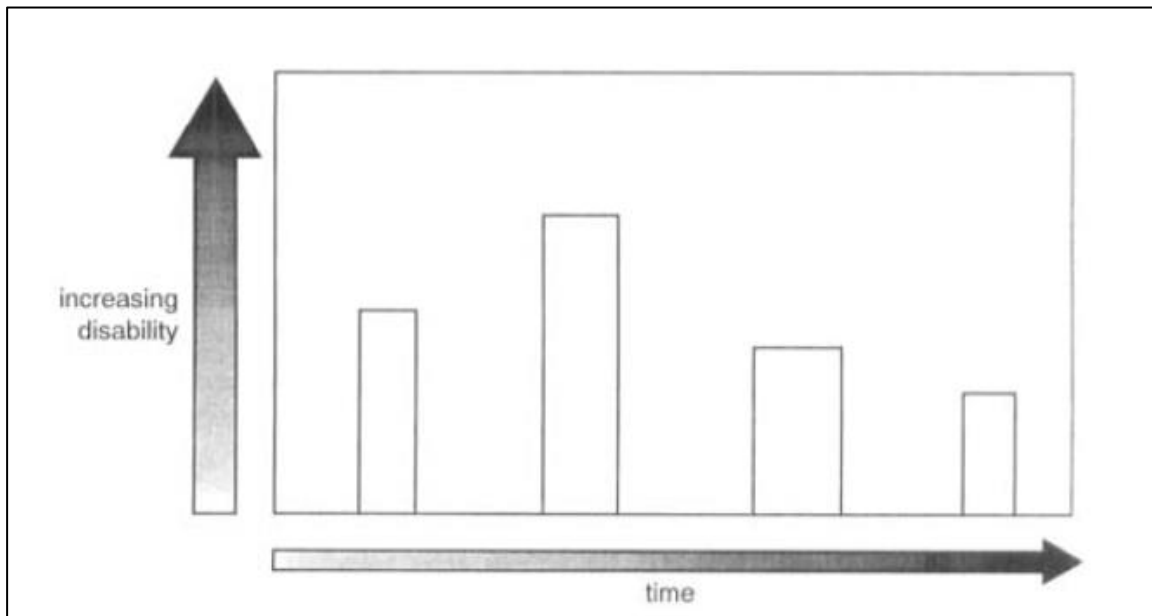


Figure 16 : schéma d'une SEP RR Avec récupération complète, schéma issu de Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis(55)

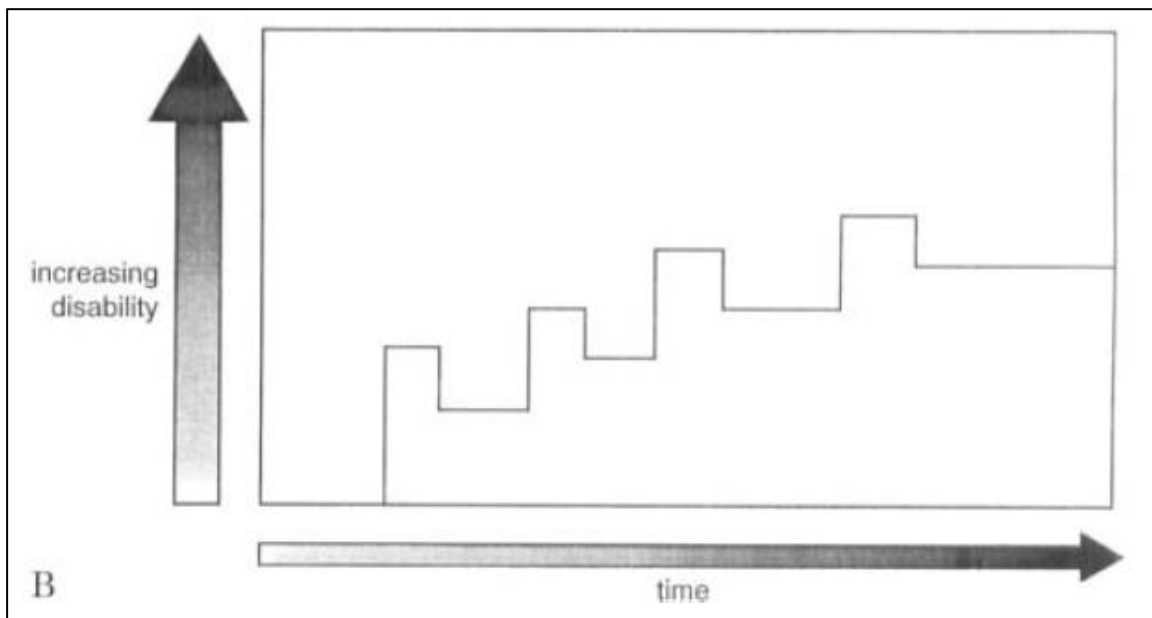


Figure 17 : Schéma d'une SEP RR avec récupération partielle, schéma issu de Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis(55)

- La sclérose en plaques progressive d'emblée

La définition qui a été établie selon un consensus d'expert est la suivante : progression de la maladie depuis son apparition, avec parfois des plateaux et des améliorations mineures temporaires. L'élément essentiel de la SEP progressive d'emblée est la détérioration graduelle et quasi-continue de la situation de base avec des fluctuations mineures mais sans poussées distinctes. Les figures 16 et 17 illustrent cette définition.

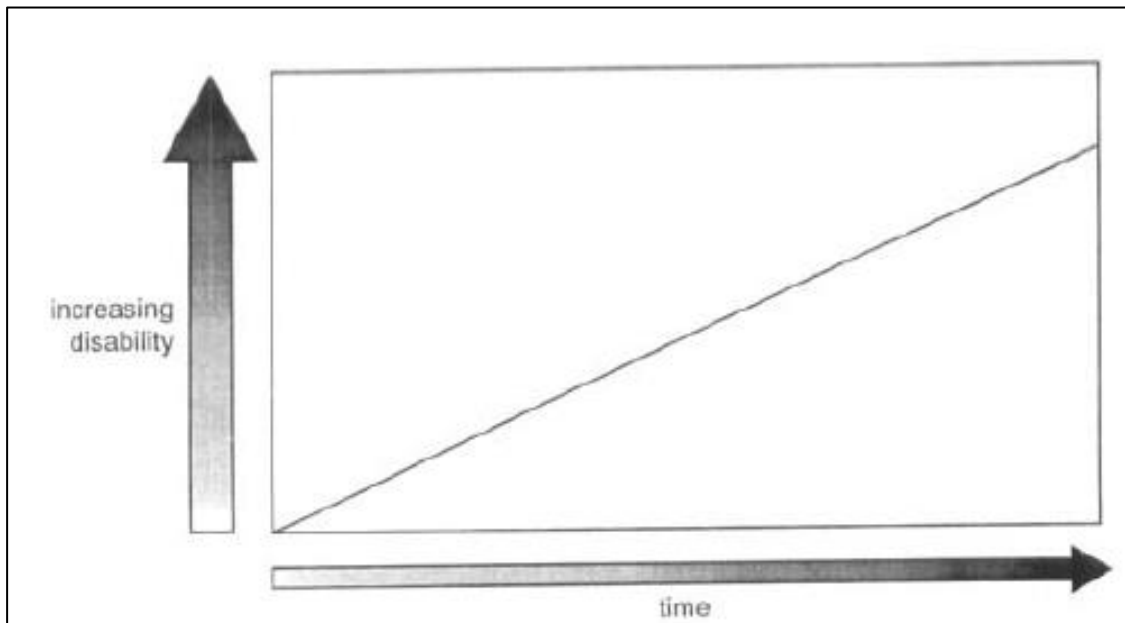


Figure 18 : schéma d'une SEP PP sans plateaux ni améliorations mineures, schéma issu de Lublin FD, Reingold SC. *Defining the clinical course of multiple sclerosis*(55)

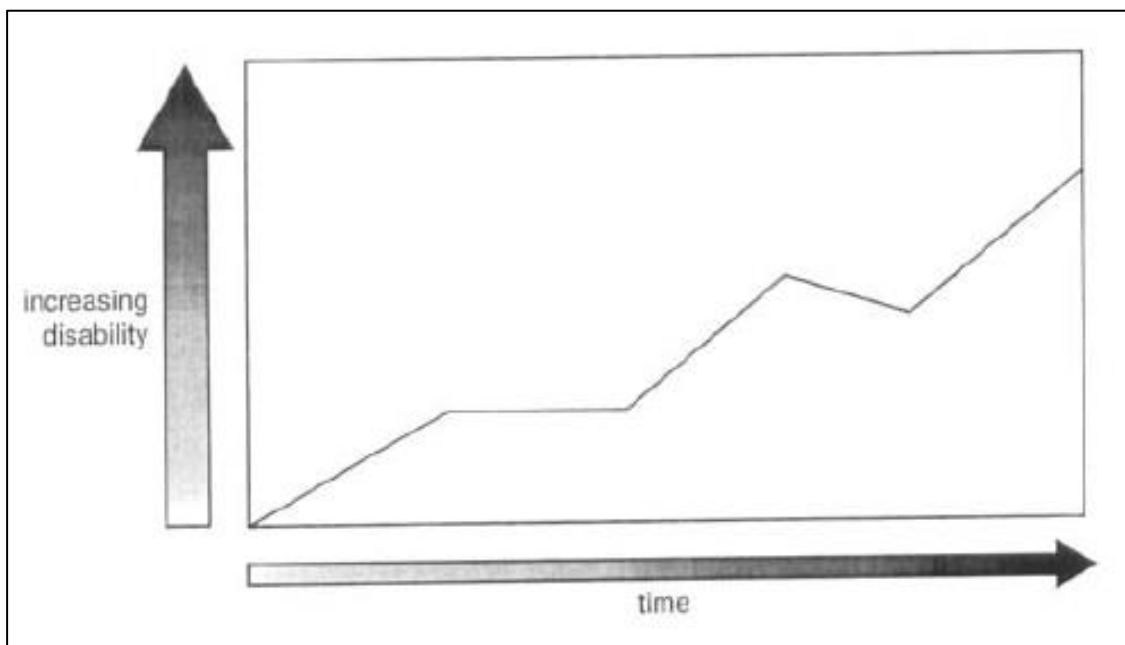


Figure 19 : schéma d'une SEP PP avec plateaux et améliorations mineures, schéma issu de Lublin FD, Reingold SC. *Defining the clinical course of multiple sclerosis*(55)

- La sclérose en plaque secondairement progressive (SP)

La définition qui a été établie selon un consensus d'expert est la suivante : évolution initiale de la maladie RR suivie de progression avec ou sans poussées occasionnelles, rémissions mineures, et plateaux. La SEP-SP peut être considérée comme une évolution à long terme de la SEP-RR en ce sens que la plupart des patients atteints de SEP-SP commencent par une maladie RR telle que définie ici. Cependant, une fois

que la ligne de base entre les poussées commence à se détériorer progressivement, le patient est passé de la SEP-RR à la SEP-SP. Les figures 14 et 15 illustrent cette définition.

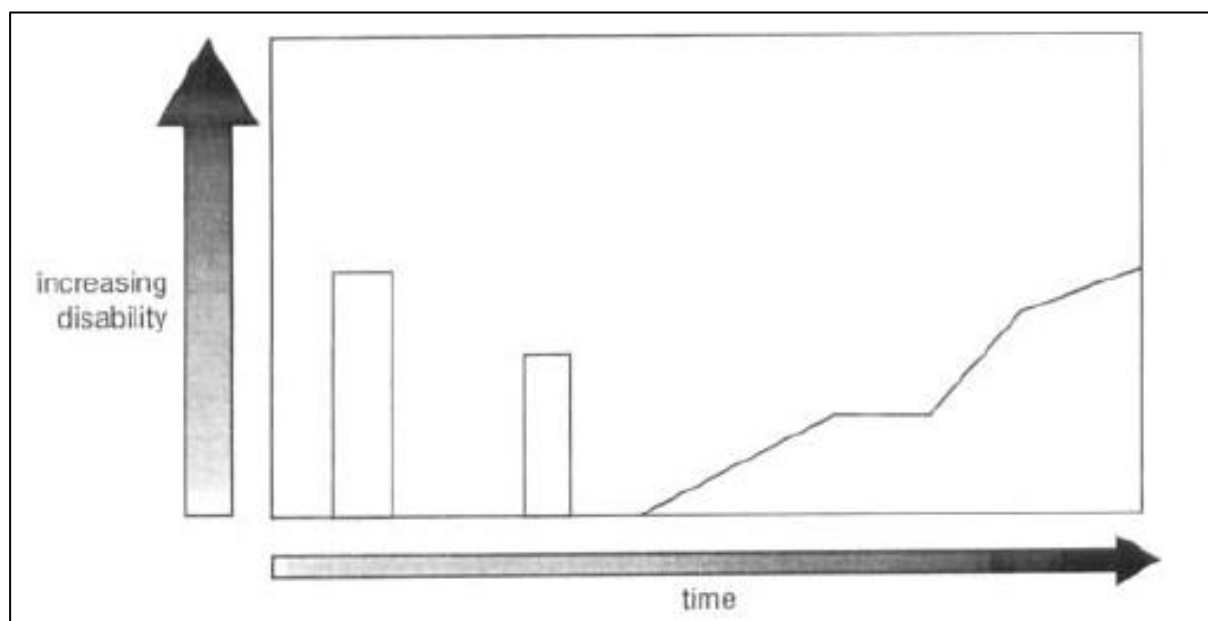


Figure 20: Schéma de la SEP-SP sans poussée occasionnelle schéma issu de Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis(55)

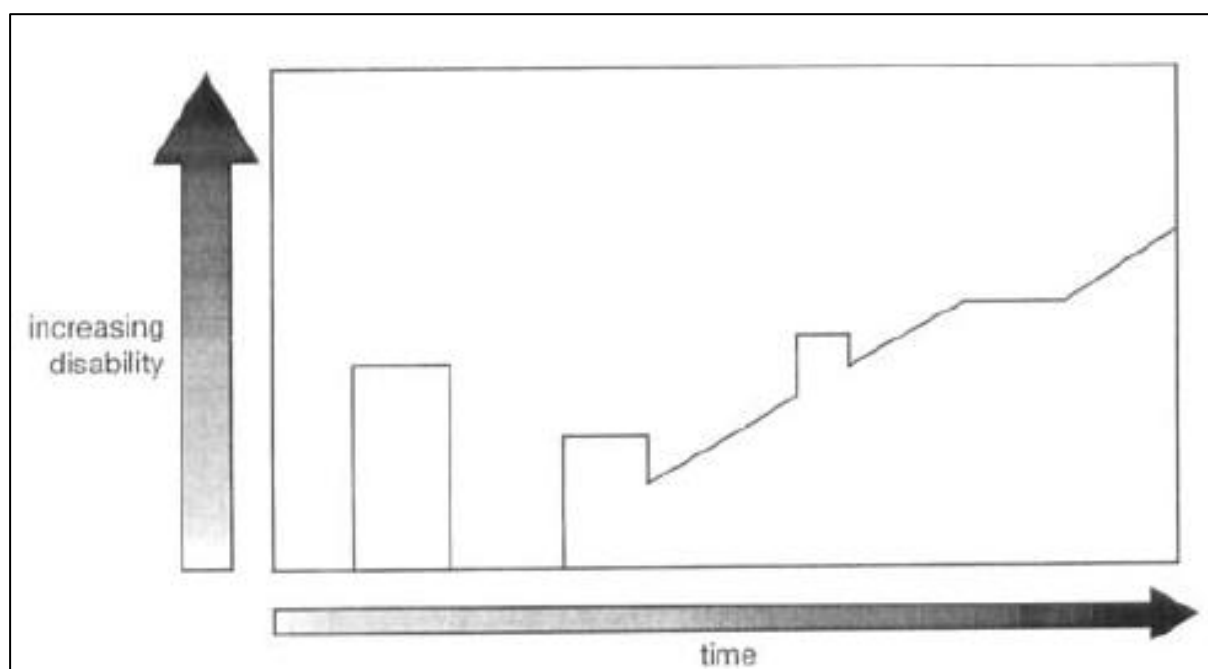


Figure 21: Schéma d'une SEP-SP avec poussée occasionnelle schéma issu de Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis(55)

- Forme primaire progressive avec récurrence (SEP-PR)

La définition consensuelle qui a été établie selon un consensus d'expert est la suivante : maladie progressive depuis le début, avec des poussées aiguës nettes, avec ou sans

guérison complète. Les périodes entre les poussées sont caractérisées par une progression continue. Les figures 16 et 17 illustrent cette définition. (55)

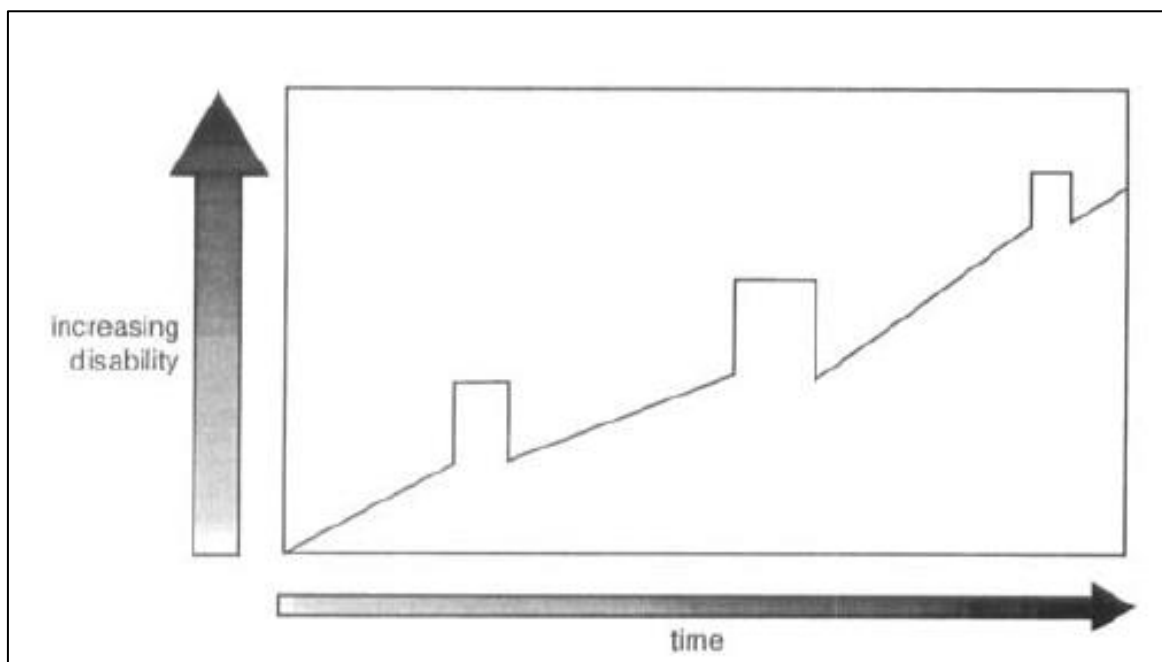


Figure 22 : SEP progressive récurrente avec récupération complète schéma issu de Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis(55)

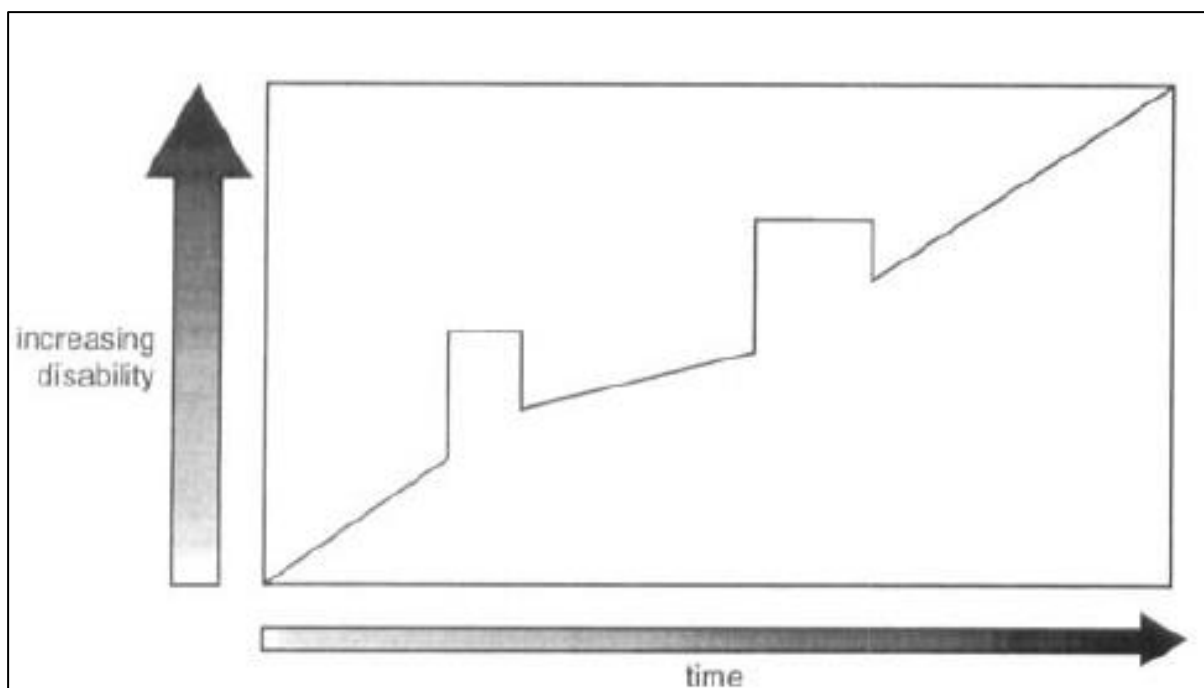


Figure 23 : SEP progressive récurrente avec récupération partielle schéma issu de Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis(55)

2.2 La classification de Lublin en 2013

En 2013, la classification de Lublin évolue. Les bases posées par la classification de 1996 sont tout de même reprises. Cette évolution a classifié la sclérose en plaque de la manière suivante.

Tout d'abord la notion de syndrome clinique isolé (CIS) est ajoutée. Le CIS est un syndrome bien défini, comme une névrite optique, un dysfonctionnement du tronc cérébral/cérébelleux ou myélite partielle. Le CIS est désormais considéré comme faisant partie du spectre de la forme récurrente rémittente de la SEP. Le CIS peut être actif ou non actif. Pour être classé comme actif, un autre signe clinique ou radiologique (lésions renforcées par le gadolinium (Gd+) ou lésions T2 nouvelles/élargies) doit suivre le CIS. Par exemple, un épisode de myélite partielle et l'absence de lésion radiologique est considéré comme un CIS non actif et conservera ce statut jusqu'à l'apparition d'un autre CIS ou d'une modification de l'IRM. L'évolution d'un CIS en tant que SEP récurrente-rémittente nécessiterait une preuve par IRM d'une dissémination dans l'espace ainsi que des lésions T2 Gd+ et des lésions T2 non rehaussées sur un seul examen IRM et/ou un événement clinique ou radiologique ultérieur.

La classification de la SEP récurrente-rémittente a aussi évolué. En effet La SEP récurrente-rémittente est également caractérisée comme active ou non active). La classification de l'activité de la SEP se fait sur un temps donné tel que 6 mois ou 1 an. Une SEP est considérée comme active d'un point de vue clinique s'il y a des épisodes de poussées des épisodes aigus ou subaigus entraînant une augmentation d'un dysfonctionnement neurologiques ou l'apparition de nouveaux dysfonctionnement neurologique et suivis d'une récupération totale ou partielle.

La SEP progressive, qu'elle soit progressive d'emblée ou secondairement progressive, a quatre sous-classifications possibles qui tiennent compte du niveau d'invalidité :

- Active et avec progression (l'individu a eu une poussée et son état s'aggrave progressivement).
- Active mais sans progression (par exemple, l'individu a eu une attaque au cours d'une période antérieure spécifiée, c'est-à-dire 1 an, 2 ans)
- Inactive mais avec une progression (par exemple, la vitesse de marche a diminué)

- Non active et sans progression.

En clinique la progression est caractérisée par une augmentation régulière d'un dysfonctionnement/d'une incapacité neurologique, sans guérison univoque. Aucune mesure d'imagerie de la progression de la maladie est actuellement établie. Cependant, des mesures telles que l'augmentation du nombre et le volume croissants des lésions hypo-intenses en T1, la perte de volume cérébral sont actuellement à l'étude.(56)

Les figures 18 et 19 permettent de comparer la classification de la sclérose en plaques en 1996 et la classification de la sclérose en plaques en 2013.(57)

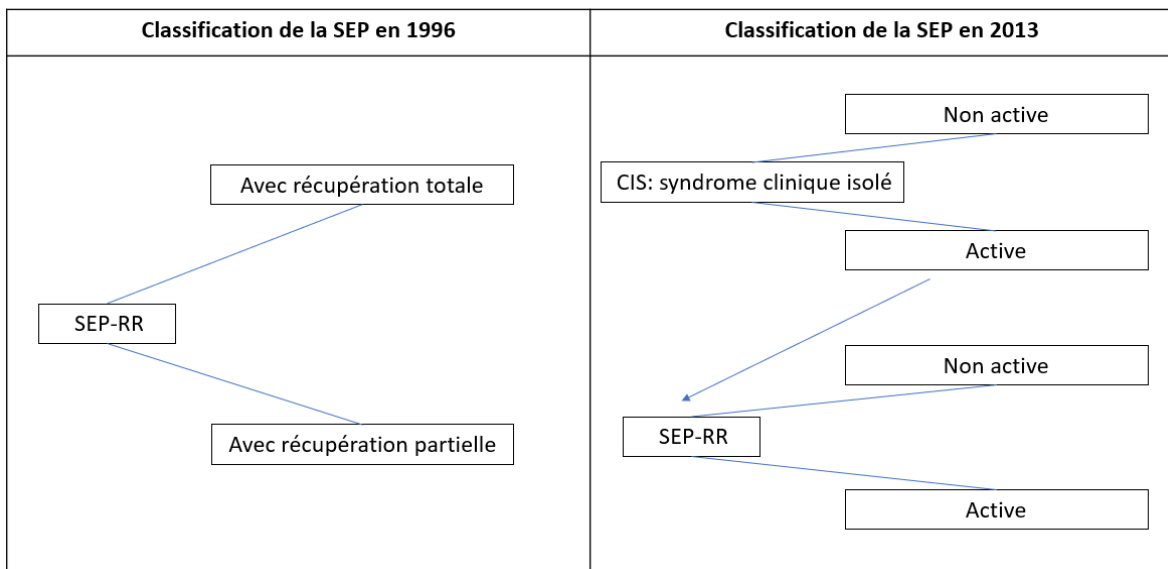


Figure 24 : classification de la SEP-RR en 1996 et en 2013 , schéma issue de Lublin FD. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. Eur Neurol. 2014;72(Suppl. 1):1-5.(56)

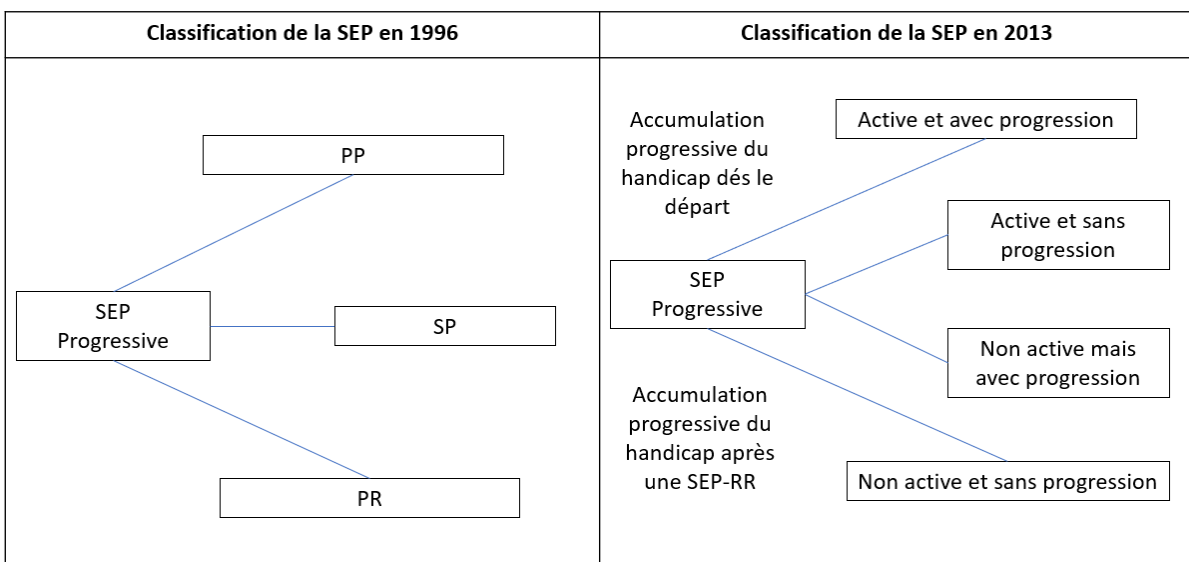


Figure 25 : classification de la SEP progressive en 1996 et en 2013, schéma issue de Lublin FD. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. Eur Neurol. 2014;72(Suppl. 1):1-5.(56)

3. Les symptômes de la sclérose en plaques

3.1 les signes évocateurs initiaux de la sclérose en plaques

La névrite optique est un des signes évocateurs de la sclérose en plaques. Elle commence généralement par une algie lors des mouvements oculaires notamment en cas de mouvement vers le haut. En quelques heures, une baisse de l'acuité visuelle peut apparaître qui peut aller jusqu'à une amaurose totale. Une diminution plus progressive est aussi possible, Un scotome central ou paracentral est retrouvé au niveau du champs visuel. La vision des couleurs est généralement modifiée. L'atteinte peut être bilatérale ou unilatérale. La récupération peut être complète ou partielle.

La myélite aiguë est un autre signe évocateur de la sclérose en plaques. Une faiblesse musculaire aiguë accompagnée de contractures musculaires s'installe en quelques heures à quelques jours, associée à des troubles sensitifs. Des troubles sphinctériens peuvent aussi survenir(58).

3.2. Les atteintes pyramidales et les signes moteurs déficitaires

L'atteinte pyramidale est une atteinte de la voie cortico spinale qui est le support de la motricité volontaire. Elle transmet la commande motrice du SNC du cortex jusqu'à la moelle spinale. L'atteinte pyramidale est très fréquente au cours de la sclérose en plaques. Durant l'évolution de la maladie au moins 80 % des patients atteints de la sclérose en plaques auront une atteinte pyramidale.

Dans la forme progressive de la maladie, l'apparition d'un déficit paraparétique est très fréquente. Les patients souffrent d'une faiblesse des membres inférieurs après quelques minutes de marche. Le déficit peut prédominer sur un des deux membres inférieurs. L'évolution se fait vers une paraplégie ou vers une tétraparésie.

Dans la forme récurrente rémittente les signes pyramidaux peuvent être plus variés. L'apparition d'une paraparésie peut constituer la poussée inaugurale de la sclérose en plaques. Cependant lors des poussées suivantes, les déficits peuvent toucher différentes combinaisons des quatre membres. La succession des poussées peut entraîner un déficit pyramidal permanent qui s'aggraverà à chaque poussée. Les signes pyramidaux sans déficit sont très fréquents au début de la maladie. Le signe le plus précoce est souvent l'abolition des réflexes cutanés abdominaux. La spasticité

peut être associée au déficit à des degrés variables. L'atteinte pyramidale est aussi responsable de l'hyper-réflexie qui est le plus souvent présente (58).

3.3. Atteinte cérébelleuse et autres atteintes motrices

Les déficits liés à une atteinte cérébelleuse sont généralement associés à un stade évolué de la maladie. Ces troubles se retrouvent chez les patients atteints de sclérose en plaques de formes évoluées, le plus souvent selon une forme progressive secondaire ou rémittente avec séquelles. Les patients marchent en canard. L'atteinte statique peut être responsable d'une ataxie à la marche. L'atteinte cinétique touche plus particulièrement les membres supérieurs. Cela se caractérise par une dysmétrie, une adiadococinésie, une asynergie, une ataxie sévère, des tremblements, des dyskinésies(58).

3.4. Atteinte du tronc cérébral et nystagmus

Au cours de la maladie environ 75 % des patients vont avoir une atteinte du tronc cérébral. Cela peut s'exprimer selon différents symptômes. Des troubles oculomoteurs peuvent survenir tel que la diplopie. La diplopie est fréquente au cours de la SEP et est souvent associée à une poussée qui peut persister.

Les autres symptômes oculomoteurs sont un flou visuel qui disparaît à la fermeture d'un œil. Les nerfs oculomoteurs les plus souvent lésés sont les nerfs VI, III, et plus rarement le nerf IV. D'autres troubles oculomoteurs sont aussi fréquents tel que les anomalies du regard volontaires.

Un nystagmus est aussi très fréquemment rencontré au cours de la sclérose en plaques. Le nystagmus est un mouvement d'oscillations involontaires et saccadées du globe oculaire. Il peut être uni ou bilatéral.

Des vertiges d'origine vestibulaire sont aussi très fréquents dans la sclérose en plaques. Ils peuvent aussi être associés à une surdité ou à des acouphènes(58).

3.5. Troubles sensitifs.

Dès le début de la maladie les troubles sensitifs sont très fréquents. Les patients décrivent différents troubles tel que:

- des paresthésies (sensations de fourmillements ou de brûlures)
- des dysesthésies (diminution ou une exagération de la sensibilité)

- des sensations d'engourdissement, de marcher sur du coton, sur des épines ou sur des braises, des impressions de peau cartonnée, d'eau qui coule sur la peau, etc.

Les déficits sensitifs au cours de l'évolution de la SEP prédominent au niveau des membres inférieurs, et affectent le plus souvent la pallesthésie (sensibilité osseuse aux vibrations), la graphesthésie (mode de sensibilité tactile permettant la reconnaissance physiologique et l'identification d'un motif tracé sur la peau).

Le signe de Lhermitte est un symptôme fréquent de paresthésies qui font une sensation de décharge électrique ou de piqûres, déclenchées par la flexion du cou. Il s'observe en cas de lésion cervicale haute de toute origine. Il serait présent dans 40% des scléroses en plaques.

Les douleurs sont très fréquentes au cours de la SEP. La prévalence est variable. Ces douleurs sont:

- des douleurs neuropathiques
- des contractures
- des douleurs lombaires(58)

3.6. Troubles sphinctériens et génitaux

Les troubles vésicosphinctériens sont d'autres symptômes de la sclérose en plaques. Les troubles les plus fréquents sont les suivants :

- la miction impérieuse
- la pollakiurie
- l'incontinence urinaire
- la dysurie
- l'interruption du débit
- une sensation de miction incomplète
- l'énurésie

Cela expose les patients au risque d'infections urinaires qui sont par ailleurs favorisées par des traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs. Les troubles rectaux tels que l'incontinence rectale et la constipation sont fréquemment associés aux troubles urinaires. Les troubles sexuels sont fréquents (58).

3.7. Troubles psychiatriques et neuropsychologiques.

Des troubles de l'humeur sont souvent rencontrés dans la sclérose en plaques. La dépression est très fréquente. Certains considèrent que la dépression est réactionnelle, d'autres considèrent qu'il existe une relation entre la SEP et la dépression avec l'apparition de troubles dépressifs qui surviennent avant l'apparition de la maladie. La dépression est souvent modérée à sévère caractérisée par plus d'irritabilité, d'inquiétude et de la perte d'intérêt. Certains patients présentent au contraire une certaine euphorie. Cela est caractérisé par un état permanent d'optimisme et de satisfaction malgré l'évolution de la maladie.

Des troubles cognitifs sont aussi présents chez les patients atteints de sclérose en plaques. Ces troubles s'expriment notamment comme un déficit d'attention, de la mémoire, de raisonnement, de maniement des concepts, d'abstraction, de vitesse de traitement de l'information, des fonctions visuospatiales. Les patients sont atteints aussi de troubles mnésiques. Enfin des cas d'aphasie et d'alexie ont aussi été rapportés(58).

3.8. Troubles paroxystiques

Chez les patients atteints de sclérose plaques des troubles aigus peuvent survenir tel que :

- Une dysarthrie,
- Une ataxie,
- Des paresthésies,
- Des douleurs, en particulier pelviennes,
- Des démangeaisons,
- Des akinésies,
- Des sensations de chaleur

Ces manifestations durent en général quelques dizaines de secondes(58).

3.9. Effet de la température

De nombreux patients signalent des poussées lors de l'exposition à la chaleur. Le mécanisme supposé est celui d'un bloc de conduction favorisé par la chaleur(58).

3.10. La fatigue

La fatigue liée à la SEP est très présente chez les patients. Cela est probablement dû aux troubles de la conduction des fibres nerveuses, à une diminution du métabolisme oxydatif musculaire, à des facteurs psychiques, ou à des libération de cytokines pro inflammatoires(58)

VI. Diagnostic

Il n'existe pas de test spécifique permettant de faire le diagnostic de SEP. Celui-ci repose donc sur des critères, évoluant avec le temps et la meilleure connaissance de la maladie. Il reste cependant fondé sur un faisceau d'arguments :

- le terrain : adulte jeune
- les signes cliniques que nous avons vu précédemment
- la dissémination dans l'espace des poussées et des lésions. La dissémination spatiale des lésions correspond à l'atteinte de plusieurs zones du SNC. Elle peut être mise en évidence par les données cliniques ou par les examens paracliniques, en particulier l'IRM
- la dissémination dans le temps des poussées et des lésions. La dissémination temporelle des lésions se définit comme la succession d'épisodes neurologiques dans le temps (par exemple, une névrite optique à un temps t puis un syndrome cérébelleux l'année suivante). Elle doit être recherchée systématiquement à l'interrogatoire. Elle peut être mise en évidence cliniquement (un intervalle minimal d'un mois est requis de principe entre deux poussées) mais aussi à l'IRM, soit par l'apparition de nouvelles lésions sur des IRM successives, soit sur l'association de lésions prenant et ne prenant pas le contraste.
- l'absence d'autre maladie expliquant les troubles neurologiques
- la ponction lombaire, qui permet de rechercher des signes d'inflammation dans le liquide cérébro spinal(59)

1. L'Imagerie à résonance magnétique

Devant des éléments cliniques évocateurs d'une sclérose en plaques, l'IRM médullaire ainsi que l'IRM encéphalique permettent de confirmer la suspicion d'une atteinte inflammatoire du système nerveux central notamment en affirmant une myélite

ou une névrite optique. L'IRM encéphalique ainsi que l'IRM médullaire sont deux examens nécessaires pour le diagnostic de la sclérose en plaques. Les lésions apparaissent sous forme d'hypersignaux de la substance blanche sur les séquences T2 à l'IRM. Les hypersignaux représentent des taches blanches à l'IRM en séquence T2 en T2/FLAIR . Cela permet une meilleure différenciation avec d'autres lésions. Les lésions peuvent aussi apparaître en séquence T1 à l'IRM sous forme d'hyposignal. Cela se présente sous forme de trou noir à l'IRM. Une IRM avec injection de gadolinium permet un rehaussement en T1 des structures ayant fixé le Gadolinium et elles apparaissent en conséquence en hypersignaux. Les lésions apparaissant sur l'IRM sont généralement ovoïdes, de plus de 3 mm. Elles sont généralement localisées dans la substance blanche périventriculaire. Elles peuvent être juxta corticales, sous-tentorielles (dans le cervelet ou le tronc cérébral) ou médullaire. Une IRM médullaire peut être réalisée si l'examen clinique évoque une localisation médullaire ou si le nombre et la localisation des hypersignaux sur l'IRM cérébrale ne sont pas suffisants pour poser le diagnostic de la sclérose en plaques.

La dissémination dans l'espace par l'IRM peut être démontrée par l'atteinte d'au moins deux des cinq zones du SNC suivantes :

- Trois lésions périventriculaires ou plus
- Une ou plusieurs lésions infratentorielles
- Une ou plusieurs lésions de la moelle épinière
- Une ou plusieurs lésions du nerf optique
- Une ou plusieurs lésions corticales ou juxta corticales

La dissémination dans le temps peut être démontrée à l'IRM par :

- Une nouvelle lésion T2 et/ou une ou plusieurs lésions rehaussées par le gadolinium sur l'IRM de suivi, par rapport à un examen de base, indépendamment de la date de l'IRM de référence.
- La présence simultanée de lésions asymptomatiques, avec ou sans renforcement au gadolinium(59)

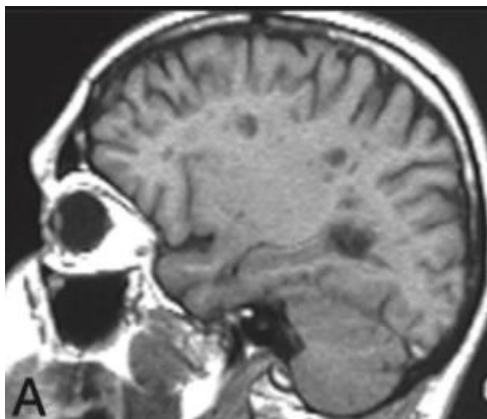


Figure 26 : IRM en séquence T1 : les lésions apparaissent sous forme de trou noir dans la substance blanche, figure issue de [https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxi%C3%A8me-cycle/scl%C3%A9rose-plaques\(59\)](https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxi%C3%A8me-cycle/scl%C3%A9rose-plaques(59))

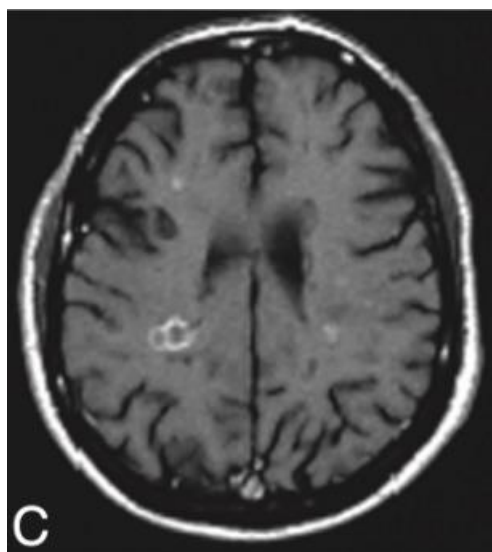


Figure 27 : IRM avec injection de gadolinium : les lésions périventriculaires apparaissent hyperintenses, figure issue de [https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxi%C3%A8me-cycle/scl%C3%A9rose-plaques\(59\)](https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxi%C3%A8me-cycle/scl%C3%A9rose-plaques(59))

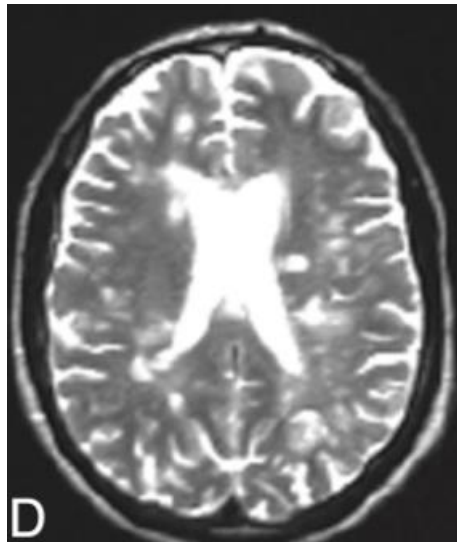


Figure 28 : IRM en séquence T2. Les lésions périventriculaires apparaissent en hypersignaux, figure issue de [https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxi%C3%A8me-cycle/scl%C3%A9rose-plaques\(59\)](https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxi%C3%A8me-cycle/scl%C3%A9rose-plaques(59))

2. L'analyse du Liquide cérébro spinal

L'inflammation du SNC peut être mise en évidence en analysant le liquide cérébro spinal, en réalisant notamment une ponction lombaire. Si des bandes oligoclonales sont présentes et/ou un Index IgG augmenté ($>0,7$), alors le liquide cérébro spinal sera considéré comme inflammatoire. L'index IgG augmenté correspond à la sécrétion intrathécale d'IgG. Cette mise en évidence permet de contribuer aux critères diagnostiques de la sclérose en plaques. Par ailleurs la protéinorachie peut être augmentée mais en restant inférieure à 1 g/l. La cytorachie, composée surtout des lymphocytes et plasmocytes peut être supérieure à 4 éléments/mm³ mais inférieure à 50 éléments/mm³. Une élévation des gammaglobulines dans le LCS peut être présente dans 70 % des cas, alors qu'elles sont normales dans le sang. Cependant le liquide cérébro spinal peut être aussi tout à fait normal. Par ailleurs l'examen du LCS n'est pas systématique. L'examen du LCS est fortement recommandé dans les situations suivantes :

- Lorsque les preuves cliniques et IRM sont insuffisantes pour soutenir un diagnostic de sclérose en plaques, en particulier si l'instauration de thérapies modificatrices de la maladie est envisagée ;
- Lorsqu'il existe une présentation autre qu'un syndrome cliniquement isolé, y compris une évolution progressive au début de la maladie (sclérose en plaques progressive primaire) ;

- Lorsque la clinique ou l'imagerie sont atypiques de la sclérose en plaques et dans les populations dans lesquelles la sclérose en plaques est moins fréquente (par exemple, chez les enfants, les personnes âgées ou les populations non blanches)(59).

3. Les potentiels évoqués

Un potentiel évoqué se définit physiologiquement comme la modification de l'activité électrique du système nerveux central suite à un stimuli. Ce stimuli peut être de différentes natures. Il peut être visuel, auditif, sensitif ou moteur. Un enregistrement des potentiels évoqués peut être réalisé dans le but d'évaluer le fonctionnement de la voie stimulée. En routine, différents potentiels évoqués sont réalisés tel que des potentiels évoqués moteurs, des potentiels évoqués auditifs, des potentiels évoqués somesthésiques. Actuellement les potentiels évoqués sont de moins en moins réalisés pour diagnostiquer une sclérose en plaques. Ils peuvent être utilisés lorsque que le diagnostic est cliniquement compatible avec la sclérose en plaques et lorsque l'IRM ou l'analyse du LCS ne permettent pas de poser le diagnostic. Les potentiels évoqués permettent de donner un argument sur la dissémination spatiale de la maladie. Cependant ils ne peuvent pas être retenus à eux seules comme critère diagnostic. Dans le cadre du diagnostic de la sclérose en plaques, ce sont surtout les potentiels évoqués visuels qui sont utilisés notamment en cas de suspicion de névrite optique. Ces PEV sont obtenus en demandant au patient de fixer un écran sur lequel apparaît un damier dont les carrés s'inversent périodiquement. Il s'agit du stimuli visuel. Les électrodes sont placées au niveau des aires visuelles plus précisément au niveau du cortex occipital. Les PEV permettent ainsi de renseigner le fonctionnement des voies visuelles et notamment du nerf optique.(59)

4. Le syndrome cliniquement isolé

Le syndrome cliniquement isolé (CIS) est l'une des étapes de la SEP. Le CIS désigne un premier épisode de symptômes neurologiques qui dure au moins 24 heures et qui est causé par une inflammation ou une démyélinisation (perte de la myéline qui recouvre les cellules nerveuses) dans le système nerveux central (SNC). Le CIS peut être monofocal ou multifocal:

- Épisode monofocal: La personne présente un seul signe ou symptôme neurologique - par exemple, une névrite optique - qui est causée par une seule lésion.
- Épisode multifocal : La personne présente plus d'un signe ou symptôme - par exemple, une névrite optique et un engourdissement ou des picotements dans les jambes - causés par des lésions à plusieurs endroits.

L'épisode est généralement suivi d'une guérison complète ou partielle. Les risques de développer une SEP après un CIS sont les suivants :

- Risque élevé de développer une SEP : lorsque le CIS est accompagné de lésions cérébrales détectées par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui sont similaires à celles observées dans la SEP, la personne a 60 à 80 pour cent de risque de subir un deuxième épisode neurologique et de recevoir un diagnostic de SEP dans les années qui suivent.
- Faible risque de développer une SEP : lorsque le CIS n'est pas accompagné de lésions cérébrales détectées par IRM, la personne a environ 20 % de risque de développer une SEP au cours de la même période.(60)

5. Le syndrome radiologiquement isolé (RIS)

Le syndrome radiologiquement isolé désigne une anomalie révélée par IRM au niveau du cerveau ou de la colonne vertébrale, ou les deux, qui met en évidence des lésions de la substance blanche qui sont caractéristiques, par leur morphologie et leur localisation, d'une maladie démyélinisante mais sans antécédent clinique de crise démyélinisante ou de détérioration neurologique continue ou d'autre cause alternative des lésions de la substance blanche.

En 2017, le groupe européen MAGNIMS (Magnetic Resonance dans la SEP (MAGNIMS) a tenté de mieux définir les critères d'imagerie pour le Syndrome radiologiquement isolé. Ainsi le MAGNIMS a défini le RIS de la manière suivante. Il s'agit de lésions hyperintenses en T2 dans au moins 2 des 4 localisations suivantes :

- Substance blanche périventriculaire
- Corticale/juxtacorticale
- La moelle épinière
- Infratentorielle(60)

6. Les critères diagnostiques de Mac Donald

Les critères de Mc Donald ont été créés en 2001 notamment dans le cadre d'essais cliniques. Ils ont été révisés au cours du temps notamment en 2005, 2010 et dernièrement en 2017. Ils permettent de déterminer le diagnostic à partir des différents éléments évocateurs de la sclérose plaques. Les critères de MC Donald pour diagnostiquer une sclérose en plaque récurrente rémittente sont résumés dans le tableau suivant.

Présentation clinique	Nombre de lésions présentant des preuves cliniques objectives	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de la SEP
≥2 poussées cliniques	Preuve clinique objective <u>≥2</u>	Aucune donnée supplémentaire nécessaire
≥2 poussées cliniques	Preuve clinique objective rapportant une précédente poussée	Aucune donnée supplémentaire nécessaire
≥2 poussées cliniques	1 preuve clinique objective	Dissémination dans l'espace démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC ou par IRM
1 poussée clinique	Preuve clinique objective <u>≥2</u>	Dissémination dans le temps démontrée par une nouvelle poussée clinique Ou par IRM Ou par mise en évidence de bandes oligoclonales spécifiques du LCR

1 poussée clinique	1 preuve clinique objective	Dissémination dans l'espace démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC OU par IRM Dissémination dans le temps démontrée par une nouvelle poussée clinique OU par IRM OU par bandes oligoclonales spécifiques du LCR
--------------------	-----------------------------	---

Figure 29 : Critère de McDonald pour le diagnostic que de la SEP-RR, issue de Thompson AJ & al. *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018*

On entend par preuve objective clinique une anomalie à l'examen neurologique, à l'imagerie (IRM), ou d'un test neurophysiologique (potentiels évoqués visuels) qui correspond à la localisation anatomique suggérée par les symptômes du syndrome cliniquement isolé.

Les critères de Mac Donald pour diagnostiquer la forme progressive primaire sont les suivants:

- 1 an de progression du handicap (déterminé rétrospectivement ou prospectivement) indépendamment d'une poussée clinique.
- Ainsi qu'au moins deux des critères suivants :
 - Une ou plusieurs lésions hyperintenses* en T2 caractéristiques de la sclérose en plaques dans une ou plusieurs des régions cérébrales suivantes : périventriculaire, corticale ou juxtacorticale, ou infratentorielle
 - Deux ou plusieurs lésions hyperintenses en T2 dans la moelle épinière.
 - Présence de bandes oligoclonales dans le LCR.(60)

7. L'évaluation de la maladie : l'EDSS

Kurtz a proposé en 1983 une échelle l'EDSS (Expanded Disability Status Scale). Ce score était au départ utilisé dans le cadre de l'évaluation des traitements

dans les essais cliniques. Ce score permet d'évaluer la sévérité de la sclérose en plaques mais aussi de permettre l'évaluation de la progression de la maladie. L'EDSS repose sur l'examen neurologique défini par les systèmes fonctionnels suivants :

- La fonction pyramidale (0-5)
- La fonction cérébelleuse (0-5)
- La fonction du tronc cérébral (0-5)
- La fonction sensitive (0-6)
- La fonction des sphincters intestinal et vésical (0-6)
- La fonction visuelle (0-6)
- La fonction mentale (0-5)
- Autre fonction présentant un trouble neurologique

A partir de ces fonctions classées en différents grades, on en déduit le score EDSS du patient. Ce score est classifié en 20 niveaux allant de 0-10. Il est à savoir les points suivants :

- Un score à 0 équivaut à aucun handicap
- Un score situé entre 1 et 4 équivaut à un patient qui est totalement autonome malgré des gênes fonctionnelles
- Un score situé à 5 équivaut à un handicap assez sévère pour entraver le déroulement normal d'une journée.
- Un score à 7,5 équivaut à un malade qui n'est plus capable de faire quelque pas.
- Un score à 10 équivaut au décès du patient(61)

SCORE	CRITERES
0.0	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).

Figure 30 : l'échelle EDSS (expended disability status scale), issue de https://sfsep.org/wp-content/uploads/documents/SFSEP_Score-EDSS.pdf

Deuxième partie : L'évolution des traitements au fil du temps

Au fil des décennies, différents traitements ont pu être utilisés tel que des antisyphilitiques comme l'arsphénamine (Salvarsan), par des vitamines, par des ponctions lombaires évacuatrices, par des anticoagulants oraux, ou encore, par des perfusions intraveineuses d'histamine. Cependant leur efficacité n'était pas réellement démontrée. En 1961 l'ACTH commençait tout de même à être utilisé dans le cadre de poussée de SEP(3). A partir de 1989, des traitements vont être utilisés dans le cadre de poussée de SEP et ce n'est qu'à partir 1995 que des traitements de fond vont obtenir leur AMM dans le traitement de la SEP (62). Cependant ce n'est qu'à partir de 2003 que l'on pourra constater l'arrivée massive de nouveaux traitement dans la SEP (63) . A partir de 2020, d'autres traitements obtiennent leur AMM dans SEP, cependant il s'agit de « me-too », c'est-à-dire qu'ils viennent compléter une classe thérapeutique déjà existante(64). Concernant la SEP progressive et secondairement progressive, peu de thérapeutiques existent. La stratégie thérapeutique repose surtout sur de l'utilisation hors AMM de traitement indiqué dans la SEP-RR. Il est à noter que les traitements actuels consistent surtout à stabiliser la maladie. Il n'existe pas de traitement régénérateur de myéline.(65)

Première sous-partie : l'arrivée des traitements de la poussée en 1989 :

A partir de 1989 des traitements contre la poussée de SEP vont émerger tel que la plasmaphérèse en derniers recours, et la méthylprednisolone.

I. L'utilisation de la plasmaphérèse dans le cadre de poussées de SEP en dernier recours environ en 1989

1. Indication

La plasmaphérèse peut être envisagée en cas de poussée responsable d'un handicap majeur en l'absence de réponse aux corticoïdes au bout de 8 jours. (66) (67)

2. Mécanisme d'action

La plasmaphérèse permet le prélèvement du plasma sanguin. Le plasma est collecté dans une poche et les éléments figurés du sang (leucocytes, érythrocytes plaquettes) sont retournés aux patients. Le plasma est remplacé par de l'albumine à 4 %. La plasmaphérèse nécessite un séparateur de cellules et un double accès veineux au niveau du patient. La voie d'entrée amène le sang au séparateur et la voie de retour permet la réinjection des éléments figurés du sang et de l'albumine 4%. La durée d'une plasmaphérèse est de 3 heures ; elle est effectuée tous les deux jours jusqu'à 5 ou 6 échanges plasmatiques. La plasmaphérèse a un intérêt dans la SEP car le plasma contient des substances pouvant être toxiques pour le système nerveux tel que les cytokines, le monoxyde d'azote (NO) les anticorps dirigés contre la myéline.(68)

3. Preuve de concept

Une étude randomisée, contrôlée en double insu a évalué la plasmaphérèse chez des patients présentant des déficits neurologiques sévères récemment acquis à la suite d'une poussée de SEP qui ne se sont pas rétablis après un traitement par corticostéroïdes intraveineux. 22 patients ont été randomisés pour recevoir soit une plasmaphérèse active, soit une plasmaphérèse fictive pour un total de sept traitements tous les 2 jours pendant 14 jours. Une amélioration modérée ou plus importante de l'incapacité neurologique est survenue au cours de 8 des 19 (42,1 %) du traitement actif, contre 1 sur 17 (5,9 %) du traitement fictif. L'analyse primaire était positive. L'amélioration est survenue au début du traitement et s'est maintenue lors du suivi ; Cependant, 4 des patients qui ont répondu au traitement actif ont connu de nouvelles poussées, pendant les 6 mois de suivi. Une amélioration modérée ou plus importante

est survenue au cours du suivi chez seulement 2 des 13 patients dont l'état ne s'était pas amélioré pendant la phase de traitement .

4. Tolérance

La plasmaphérèse comporte quelques effets indésirables telles que des complications liées à la mise en place d'un cathéter central à savoir pneumothorax, embolie gazeuse, hémorragie, thrombose ou fistule artério-veineuse.

Des complications métaboliques peuvent aussi survenir. La plus fréquente est l'hypocalcémie qui se manifeste par des paresthésies, des crampes musculaires et éventuellement par un QT prolongé et des arythmies cardiaques secondaires. D'autres effets indésirables peuvent survenir tel qu'une alcalose métabolique, une hypokaliémie, une hypophosphatémie et une hypomagnésémie.

Il existe aussi des complications vasculaires tel qu'un risque de saignement en raison de la filtration des facteurs de coagulation et aussi une augmentation du risque thrombotique en raison de la perte enantithrombine III.

Le risque infectieux est aussi augmenté du fait de l'élimination des immunoglobulines et des protéines du complément.(69)

II. 1991 : l'arrivée de la méthylprednisolone pour le traitement de la poussée.

En 1991, le laboratoire PFIZER commercialise la méthylprednisolone sous le nom commercial de SOLUMEDROL. Il commercialise aussi cette spécialité par voie orale sous le nom commercial de MEDROL. Cependant ce traitement est limité au traitement des poussées.

1. La structure et classe thérapeutique

La méthylprednisolone fait partie de la classe thérapeutique des corticostéroïdes. Son code ATC est le H02AB04.

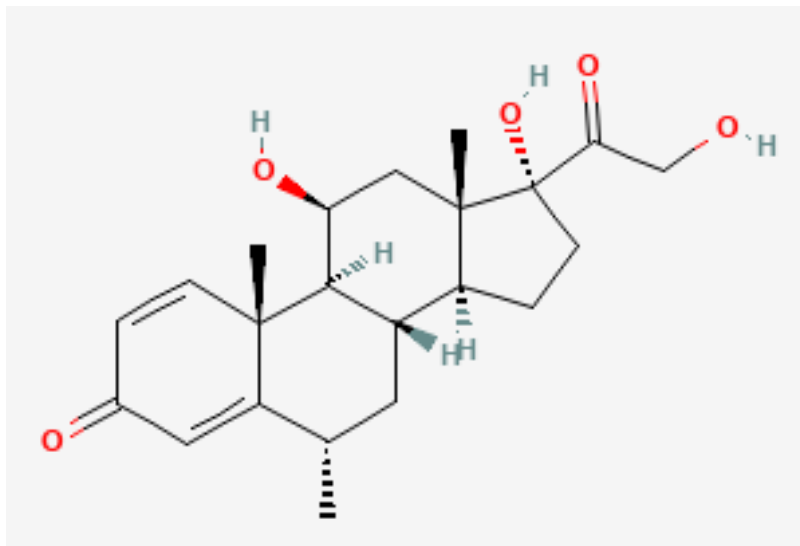


Figure 31 : Structure de la méthylprednisolone, figure issue de [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methylprednisolone\(70\)](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methylprednisolone(70))

2. L'indication

La méthylprednisolone est indiquée dans le traitement des poussées de la sclérose en plaques récurrente rémittente (62).

3. La posologie

La méthylprednisolone intraveineuse, à la dose de 1 g par jour pendant 3 à 5 jours, réduit la durée et l'intensité des poussées. Les premiers effets de la méthylprednisolone sont ressentis après 8 à 10 jours, mais la récupération peut prendre plusieurs semaines.(62) La méthylprednisolone peut aussi être administrée par voie orale à une dose de 0,3 mg à 1,0 mg/kg/jour de méthylprednisolone(71).

4. Mécanisme d'action

Les effets pharmacologiques, le mécanisme d'action, les conséquences biologiques des corticostéroïdes sont résumés dans le tableau ci-dessous :(72)

Effets pharmacologiques	Mécanisme d'action	Conséquence biologiques
Effets anti-inflammatoires	Inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNFalpha) Inhibition de l'expression de molécules d'adhésion (ICAM)	Diminution de l'afflux de macrophages et de granulocytes sur le site inflammatoire Diminution de la migration transendothéliale des cellules phagocytaires

	Inhibition de la phospholipase A ₂ et de la cyclooxygénase de type 2 Inhibition de la NO synthase inducible	Inhibition de la synthèse d'eicosanoïdes pro-inflammatoires (Prostaglandines, thromboxane, leucotriènes) Diminution de la production d'espèces radicalaires
Effets immunosuppresseurs	Diminution de l'expression des molécules du CMH II Inhibition de la production d'IL-2	Diminution de l'antigénicité des protéines Diminution de la prolifération lymphocytaire
Effets pro-apoptotiques	Induction de gènes de mort cellulaire ou répression de facteurs ou de gènes indispensables à la vie cellulaire	Mort cellulaire

Figure 32 : mécanisme d'action des corticostéroïdes, tableau issue de [https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels\(66\)](https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels(66))

5. Preuve du concept

Un essai randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo, portant sur la méthylprednisolone intraveineuse pulsée à forte dose a été mené chez 50 personnes atteintes de sclérose en plaques. Vingt-deux patients étaient en poussée aiguë et 28 avaient une maladie chronique progressive. Après une évaluation de l'EDSS chaque patient a été randomisé pour recevoir un traitement intraveineux avec de la méthylprednisolone et un traitement de la maladie ou d'un placebo salin administré en une seule dose quotidienne pendant 5 jours.

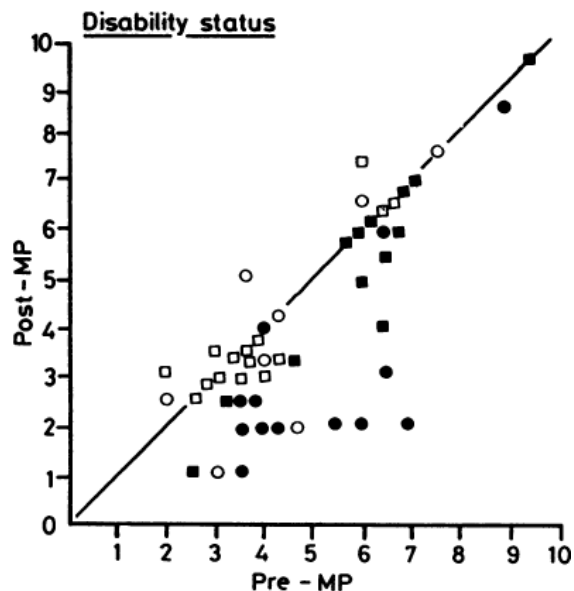


Figure 33 : Scores d'incapacité clinique avant (axe horizontal) et 4 semaines après le traitement (axe vertical) chez 50 patients atteints de sclérose en plaques. Méthylprednisolone, poussée aiguë (●) ; méthylprednisolone, progression chronique (■) ; placebo, poussée aiguë (○) ; placebo, progression chronique (□). Les cas pour lesquels les scores d'invalidité n'ont pas changé apparaissent sur, ou à côté de, la ligne diagonale. Une diminution du score d'invalidité après traitement est indiqué par un point en dessous, et une augmentation d'un score d'incapacité par un point au-dessus de cette ligne; figure issue de A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: Milligan & al. (73)

Les résultats des 50 patients de l'essai sont illustrés dans la figure 33. Vingt-six patients ont été randomisés pour recevoir un traitement à la méthylprednisolone, 24 ont reçu des placebos. Aucun patient ayant reçu de la méthylprednisolone n'a vu son état empiré après le traitement et aucun effet indésirable grave n'a été observé au cours de l'essai. Les patients traités à la méthylprednisolone ont montré une diminution des scores d'invalidité (EDSS) à 4 semaines pour 19 des 26 patients sous méthylprednisolone tandis que 7/26 sujets étaient inchangés. Six des sept non-répondants étaient des patients atteints de sclérose en plaque progressive. Dans le groupe témoin, 7/24 sujets ont présenté une diminution des scores d'invalidité à 4 semaines, 6/24 ont vu leur handicap augmenter et 10/24 sont restés inchangés. Un patient n'a pas terminé l'étude. Ces résultats montrent un effet significatif en faveur du traitement à la méthylprednisolone ($t = -3.85$; $p < 0.001$) (73).

La méthylprednisolone, peut être aussi administrée par voie orale. Cela a été démontré dans un essai clinique. Un essai multicentrique, en double aveugle, randomisé, contrôlé, multicentrique et de non-infériorité a été mené. Des patients, âgés de 18 à 55 ans atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente qui ont rapporté une poussée dans les 15 jours précédents ayant entraîné une augmentation

d'au moins un point d'EDSS, ont été recrutés. Les patients recevaient la méthylprednisolone soit par voie orale, soit par voie intra veineuse, 1000 mg, une fois par jour pendant 3 jours. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients qui s'étaient améliorés au 28e jour (diminution d'au moins un point du score le plus sur l'échelle du système fonctionnel de Kurtzke), sans nécessité de retraitement par corticostéroïdes. Cent quatre vingt-dix neuf patients ont été recrutés. Cent patients ont reçu de la méthylprednisolone orale et 99 patients ont reçu la méthylprednisolone intraveineuse. Le délai moyen entre le début de la poussée et le traitement était de 7,0 jours (écart-type 3,6) et de 7,4 jours (écart-type 3,9), respectivement. Dans la population per-protocole, 66 (81%) patients du groupe méthylprednisolone par voie orale et 72 (80%) patients du groupe méthylprednisolone par voie intraveineuse ont atteint le critère d'évaluation principal (différence absolue de traitement 0,5%, IC à 90% 9,5 à 10,4). Les taux d'effets indésirables étaient similaires, mais l'insomnie a été plus fréquemment rapportée dans le groupe oral (77 %) que dans le groupe intraveineux (63 %).(74)

6. Tolérance

Les effets secondaires fréquents sont l'amincissement de la peau avec des vergetures et des ecchymoses, l'hypertension artérielle et l'augmentation de la glycémie, la cataracte, l'arrondissement du visage (visage lunaire) et de l'abdomen, l'amincissement des bras et des jambes, la diminution de la capacité de cicatrisation des plaies, le ralentissement de la croissance chez l'enfant, la perte de calcium osseux (pouvant causer l'ostéoporose), la faim, la prise de poids et les problèmes psychiques. Les effets indésirables exhaustifs sont les suivants(62) :

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations	Infection opportuniste, infection, péritonite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucocytose
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (réactions anaphylactiques, réactions anaphylactoïdes)
Affections endocriniennes	Cushingoïde, hypopituitarisme, syndrome de sevrage des stéroïdes

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Acidose métabolique, rétention hydrosodée, alcalose hypokaliémique, dyslipidémie, troubles de la tolérance au glucose, augmentation des besoins en insuline (ou en hypoglycémifiants oraux chez les diabétiques), lipomatose, augmentation de l'appétit (pouvant entraîner une prise de poids)
Affections psychiatriques	Troubles affectifs (incluant humeur dépressive, humeur euphorique, labilité, dépendance aux drogues, idées suicidaires), troubles psychotiques (incluant manie, illusion, hallucination et schizophrénie), troubles mentaux, changement de personnalité, état confusionnel, anxiété, sautes d'humeur, comportement anormal, insomnie, irritabilité
Affections du système nerveux	Lipomatose épidurale, augmentation de la pression intracrânienne (avec œdème papillaire [l'hypertension intracrânienne bénigne]), crise convulsive, amnésie, troubles cognitifs, étourdissements, maux de tête
Affections oculaires	Choriorétinopathie, cataracte, glaucome, exophtalmie, vision floue,
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Vertige
Affections cardiaques	Insuffisance cardiaque congestive (chez les patients à risque), arythmie, cardiomyopathies hypertrophiques chez les nourrissons prématurés,
Affections vasculaires	Thrombose hypertension, hypotension, événements thrombotiques,
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Embolie pulmonaire, hoquets
Affections gastro-intestinales	Ulcère gastroduodéal (éventuellement avec perforation et hémorragie), perforation intestinale, hémorragie digestive, pancréatite, œsophagite ulcéreuse, œsophagite, distension abdominale, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, nausées
Affections hépatobiliaires	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Œdème de Quincke, hirsutisme, pétéchies, ecchymoses, atrophie cutanée, érythème, hyperhidrose, vergetures, rash, prurit, urticaire, acné, hypopigmentation cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Faiblesse musculaire, myalgie, myopathie, atrophie musculaire, ostéoporose, ostéonécrose, fracture pathologique, arthropathie neuropathique, arthralgie, retard de croissance
Affections des organes de reproduction et du sein	Irrégularités menstruelles

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Retard de cicatrisation, œdème périphérique, fatigue, malaise, réaction au site d'injection
Investigations	Augmentation de la pression intraoculaire, diminution de la tolérance glucidique, diminution du potassium sanguin, augmentation du calcium urinaire, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, augmentation de l'uricémie, suppression des réactions aux tests cutanés*
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fracture vertébrale par compression, rupture tendineuse

Figure 34 : tableau résumant les effets indésirables de la méthylprednisolone, tableau issu du résumé des caractéristiques du produit du SOLUMEDROL 500 mg (62)

III. Conclusion

Ainsi à partir de 1989, il a été démontré que la plasmaphérèse peut être utilisée en dernier recours dans le cadre de poussée de SEP. Cependant la méthylprednisolone qui a obtenu son AMM en 1991 est le traitement de première intention à privilégier en cas de poussée de SEP.

Deuxième sous partie : 1995-1997 : l'arrivée des premiers traitements de fond :

De 1995 à 1997 les premiers traitements de fond commencent à arriver sur le marché. Cela constitue une première étape dans la prise en charge thérapeutique des patients. Il est à rappeler qu'à la fin du 20^{ème} siècle peu de traitements étaient disponibles pour essayer de ralentir la maladie. Ainsi, en 1995 l'interféron-béta-1b fut mis sur le marché. En 1996 l'acétate de glatiramère est à son tour commercialisée et en 1997 l'interféron-béta-1a arrive sur le marché.

I. L'arrivée de l'interféron-béta-1-b en 1995

L'autorisation de la mise sur le marché de l'interféron béta-1-b se situe en 1995 notamment par la commercialisation du BETAFERON par le laboratoire Bayer (75). En 2008 le laboratoire Novartis commercialise Extavia qui a pour substance active l'interféron béta-b.(76)

1. Structure et classe thérapeutique

Les interférons appartiennent à la famille des cytokines. Ils ont des poids moléculaires allant de 15 000 à 21 000 Daltons. Trois grandes classes d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma.(75). Sa classe thérapeutique est le L03 AB08.(75)

2. L'indication

L'interféron béta 1b est indiqué chez :

- Des patients ayant présenté un seul événement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, s'il est suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticostéroïdes par voie intraveineuse, si les diagnostics différentiels possibles ont été exclus et si ces patients sont considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques cliniquement définie:
- Des patients atteints de la forme rémittente-récurrente de sclérose en plaques avec au moins deux poussées au cours des deux dernières années.
- Des patients atteints de la forme secondairement progressive de sclérose en plaques, évoluant par poussées(75).

3. Posologie

La dose d'interféron béta 1 b recommandée est de 250 microgrammes (8,0 millions d'UI) contenus dans 1 mL de la solution reconstituée, en injection sous-cutanée tous les 2 jours. (75)

4. Mécanisme d'action

L'interféron béta est celui utilisé comme thérapeutique dans la sclérose en plaques. La voie de signalisation des interférons Béta est la suivante. L'IFN β se lie à son récepteur qui est constitué de deux sous-unités, IFNAR1 et IFNAR2, et active les JAK1 et TYK2 par autophosphorylation. Ensuite, les enzymes JAK1/TYK2 phosphorylé activent les protéines STAT, ce qui entraîne la formation de l'hétérodimère STAT2-STAT1. Cette structure hétérodimérique se lie au complexe IRF9 (facteur 9 de régulation de l'interféron) et forme le complexe ISGF3 (interferon stimulated gene factor 3).(STAT 1-STAT2-IRF9), qui se transloque vers le noyau et stimule l'expression génique par le biais de la liaison à l'ISRE (élément de réponse stimulé par l'IFN). L'IFN β induit également la production de l'homodimère STAT1-STAT1, qui se lie à un élément amplificateur GAS et initie l'expression de différents gènes. La phosphatase SHP1 s'associe à la sous-unité IFNAR1 et déphosphoryle la protéine JAK1. Les propriétés antivirales, anti-inflammatoires et antitumorales de l'IFN β sont les conséquences de l'activation des multiples gènes par l'IFN β (>1000 gènes), notamment IRF-1, IRF-2, IFN β , 2',5' OAS, et MxA qui sont ciblés et régulés par le complexe ISGF3. (77)

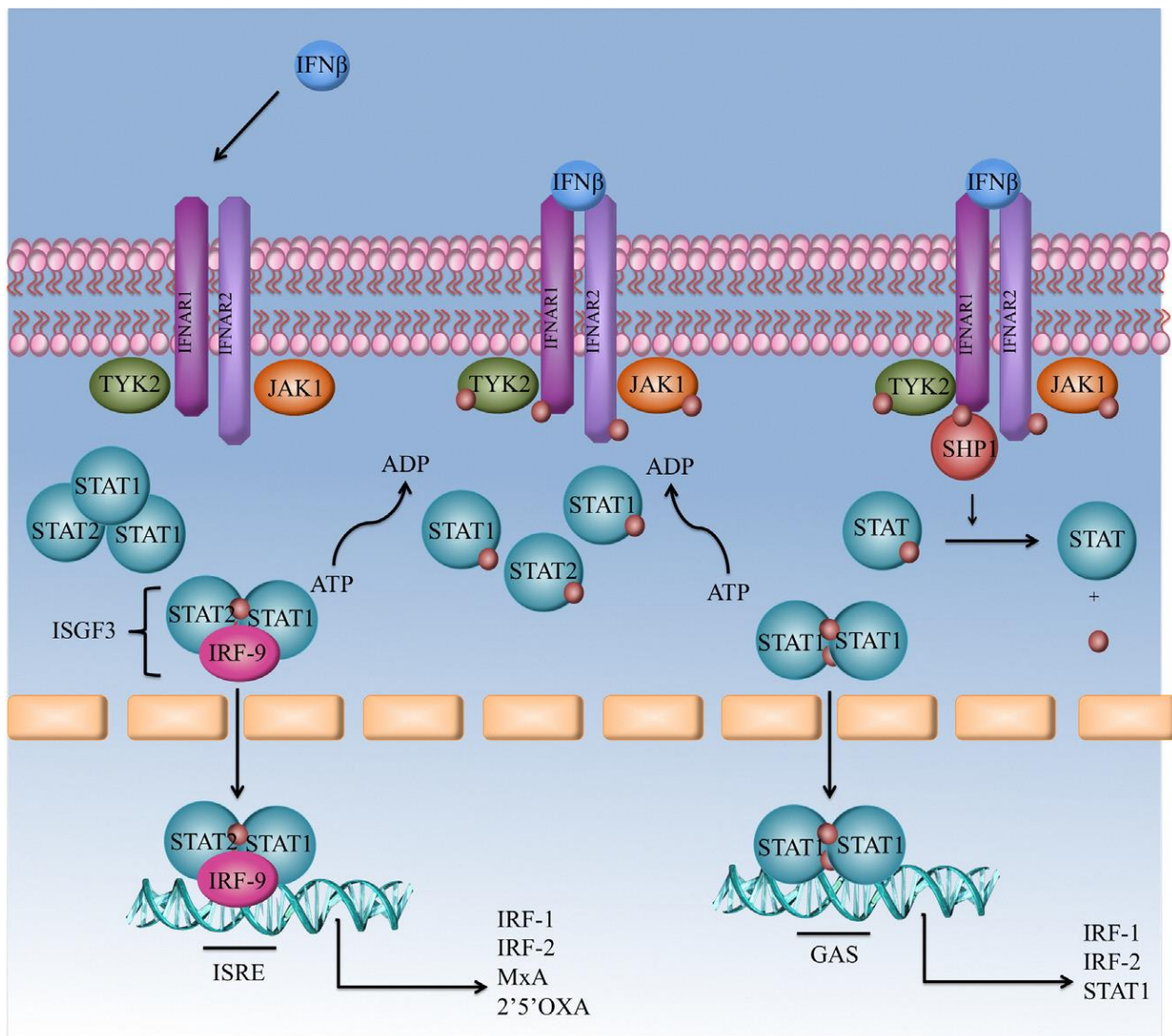


Figure 35 : mécanisme d'action des interférons ; figure issue de Chapter 15 - Mechanism of Action of Interferon Beta in Treatment of Multiple Sclerosis Hojati et al.(77)

5. Essais cliniques

5.1. Preuve du concept dans la SEP-RR

Un essai clinique randomisé, multicentrique (11 sites aux Etats-Unis et au Canada) en aveugle contrôlé versus placebo a été mené pour évaluer l'efficacité de l'interféron bêta 1-b dans la sclérose en plaques récurrente rémittente. En tout 372 patients atteints de SEP-RR ont été randomisé en trois groupes selon un ratio 1:1:1 :

- Groupe placebo,
- Groupe recevant une dose de 1,6 MUI d'IFN-béta ,
- Groupe recevant une dose de 8 MUI d'IFN-béta

Les patients s'autoadministraient les doses par voie sous-cutanée un jour sur deux. Les patients traités étaient jeunes (âge moyen : 35,5 ans) et ambulatoires avec des scores EDSS (Expanded Disability Status Scale) de 0 à 5,5. Le critère principal était le changement de la surface des lésions et le pourcentage de changement de la surface des lésions entre le début de l'étude et l'analyse à 3 ans. Des analyses intermédiaires ont aussi été réalisées à 1 an et 2 ans. Les résultats sont les suivants :

Time point	Measurement	Placebo	Treatment group		Placebo vs 8 MIU p value*
			1.6 MIU	8 MIU	
1 year	N	110	110	107	
	Mean group change	12.2%	4.1%	-1.1%	
	Median change	10.9%	3.0%	-6.2%	<0.001
2 years	N	98	100	96	
	Mean group change	20.0%	10.5%	-0.1%	
	Median change	16.5%	11.4%	-0.8%	<0.001
3 years (end point)	N	111	112	109	
	Mean group change	17.1%	1.1%	-6.2%	
	Median change	15.0%	0.2%	-9.3%	0.002

Figure 36 : résultat du critère principal de l'étude, figure issue de Paty et al Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. (78)

L'augmentation moyenne à 1 an de la surface des lésions pour le groupe placebo était de 12,2 %, contre une diminution moyenne de 1,1 % dans le groupe 8 MIU ($p = 0,001$). Au fur et à mesure de l'étude, la différence entre les groupes de traitement pour le pourcentage de changement est restée très significative. Le groupe placebo a eu une augmentation moyenne de 17,1% tandis que le groupe 8 MIU a montré une diminution moyenne de 6,2 % lors de la troisième année ($p = 0.002$). La figure 26 montre les changements moyens et médians en pourcentages de changement pour chaque groupe. Cette étude a permis d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché dans la SEP -RR. (78)

5.2. Preuve du concept dans la SEP secondairement progressive

Un essai multicentrique, en double aveugle, randomisé et contrôlé par placebo, des patients atteints de SEP-SP ayant des scores EDSS de 3.0 à 6.5 a été mené pour évaluer l'efficacité de l'interféron 1b. Les patients ont reçu 8 MUI d'interféron-1b tous

les deux jours par voie sous-cutanée ou un placebo pendant une durée maximale de 3 ans. Le principal critère de jugement était le temps jusqu'à la progression confirmée de l'invalidité, mesurée par une augmentation de 1 à 0 points de l'EDSS, maintenue pendant au moins 3 mois, ou une augmentation de 0 à 5 points si l'EDSS de départ était de 6,0 ou 6,5 . Les résultats sont les suivants :

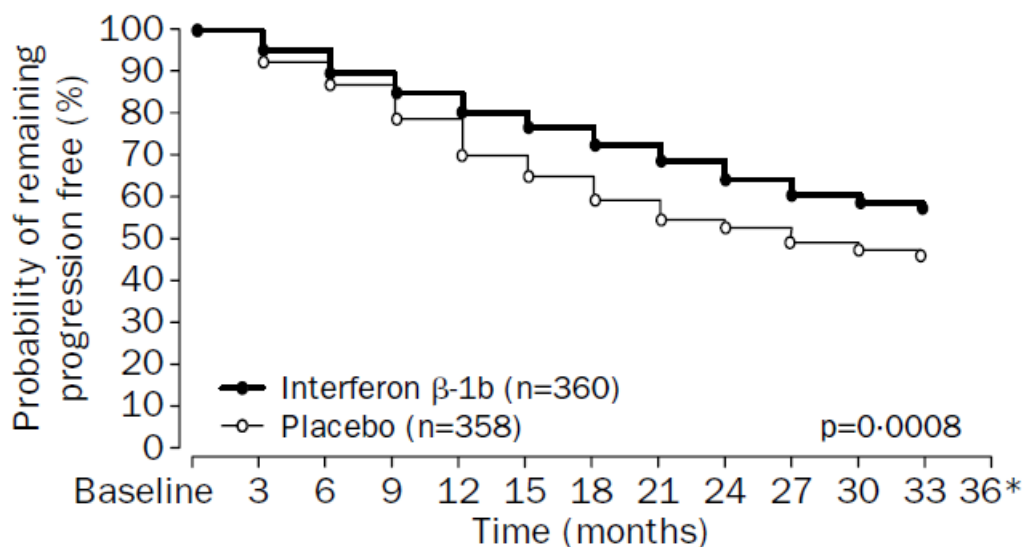


Figure 37: Résultat du critère primaire : figure issue de Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Lancet. 1998 Nov, kappos et al.(79)

L'évaluation du critère principale a montré une différence significative entre les deux groupes ($p=0,0008$) en faveur de l'interféron-1b. Sur les 358 patients sous placebo, 178 (49,8%) ont eu une progression de leur maladie. Sur les 360 patients prenant de l'interféron bêta -1b, 140 (38,9%) ont eu une progression de leur maladie. Le Odds ratio pour progression confirmée était de 0,65 (IC95 % : 0,52-0,83)(79)

6. Tolérance de l'interféron bêta-1b

Le résumé du profil de tolérance des interférons bêta-1-b est résumé dans le tableau ci-dessous :

Fréquence des effets indésirables	Type d'effets indésirables
Très fréquent	Arthralgie, syndrome pseudo grippal,

Fréquent	Anémie, hypothyroïdie, prise de poids, perte de poids, confusion, tachycardie, augmentation de la bilirubinémie, urticaire, prurit, alopecie, ménorragie
Peu fréquent	Thrombocytopenie, augmentation de la triglycéridémie, tentative de suicide, instabilité émotionnelle, convulsions, augmentation de la gamma-glutamyltransférase (γgt), hépatite, changement de coloration de la peau, syndrome néphrotique, glomérulosclérose,
Rare	Microangiopathie thrombotique, incluant purpura thrombotique thrombocytopénique /syndrome hémolytique et urémique, réactions anaphylactiques, hyperthyroïdie, troubles thyroïdiens, anorexie, cardiomyopathie, bronchospasme, pancréatite, atteinte hépatique, insuffisance hépatique
Fréquence indéterminée	Anémie hémolytique, syndrome de fuite capillaire en cas de gammopathie monoclonale préexistante, hypertension artérielle pulmonaire, lupus érythémateux d'origine médicamenteuse

Figure 38 : tableau résumant les effets indésirables de la methylprednisolone, tableau adapté du résumé des caractéristiques du produit du bétaféron.(75)

Les effets indésirables dû à l'interféron béta 1 b sont assez fréquent en début de traitement. Ils auraient tendance à disparaître au fur et à mesure du traitement. Les syndromes pseudo grippaux sont très fréquent à l'initiation du traitement. Les patients ressentent de la fièvre, des frissons, des arthralgies, une sensation de malaise, des sueurs, des céphalées ou des myalgies. Cela est essentiellement dû aux effets pharmacologiques du traitement. Ces réactions pseudo grippale peuvent être réduites par l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les réactions au site d'injection sont très fréquentes. On observe des rougeurs des gonflements, un changement de coloration de la peau, une inflammation cutanée, des douleurs, une hypersensibilité, des nécroses et des réactions non spécifiques ont été significativement associées à un traitement par 250 microgrammes (8,0 millions d'UI). Les effets indésirables graves sont la microangiopathie thrombotique (MAT), l'anémie hémolytique (AH). (75)

II. En 1996 : l'arrivée de l'acétate de glatiramère

L'arrivée de l'acétate de glatiramère se fait en 1996. Ce médicament, dénomé COPAXONE, a été développé par les laboratoires TEVA. Cela permet une alternative thérapeutique aux interférons qui ont une tolérance assez complexe(80).

1. Structure et classe thérapeutique

L'acétate de glatiramère est le sel acétate de polypeptides synthétiques comprenant 4 acides aminés naturels : acide L-glutamique, L-alanine, L-tyrosine et L-lysine. Le poids moléculaire moyen de l'acétate de glatiramère est compris entre 5 000 et 9 000 daltons. Il appartient à la classe thérapeutique des L03AX13(80).

2. L'indication

L'acétate de glatiramère est indiqué dans le traitement des formes récurrentes rémittentes de la sclérose en plaques (SEP). L'acétate de glatiramère n'est pas indiqué dans le traitement des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives de sclérose en plaques(80).

3. La posologie

La posologie recommandée est de 20 mg d'acétate de glatiramère administrés par voie sous-cutanée une fois par jour(80) ou de 40 mg d'acétate de glatiramère administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine, à au moins 48 heures d'intervalle (81).

4. Le mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'acétate de glatiramère est complexe, celui-ci n'est actuellement pas tout à fait résolu. Il semblerait que l'acétate de glatiramère soit un analogue polypeptidique de la protéine basique de la myéline. Il s'oppose à la présentation de l'antigène en se fixant sur les cellules présentatrices d'antigène La figure 38 permet de décrire les possibles mécanismes d'action de l'acétate de glatiramère. L'acétate de glatiramère (AG) a des effets immunomodulateurs pléiotropiques. l'acétate de glatiramère présente une liaison compétitive au complexe CMH 2 et un antagonisme vis-à-vis du TCR. Il est capable de déplacer le MBP du site de liaison s du CMH-II. L'acétate de glatiramère favorise le développement de cellules présentatrices d'antigènes (CPAG) produisant principalement de l'interleukine 10 et du

(TGFβ). A la rencontre des cellules T CD4+ naïves, les CPAG dévient la différenciation des cellules T vers le développement préférentiel des cellules T helper (Th)-2 et des cellules T régulatrices Foxp3+ (Treg). Les cellules Th2/Treg facilite aussi le développement des CPAG notamment par la par la production des cytokines anti-inflammatoires. Les cellules TH2 et Treg peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) et il semblerait qu'elles soient localement réactivées dans le SNC réagissent de manière croisée avec les produits du renouvellement local de la myéline présentés par les cellules présentatrices d'antigènes. En réponse, ces cellules vont sécréter des cytokines anti-inflammatoires et des facteurs neurotrophiques. La sécrétion des facteurs neurotrophiques pourrait favoriser la remyélinisation et la protection axonale L'acétate de glatiramère interagirait aussi avec les LTCD8 et exercerait également un effet immunomodulateur sur les lymphocytes B.(82)

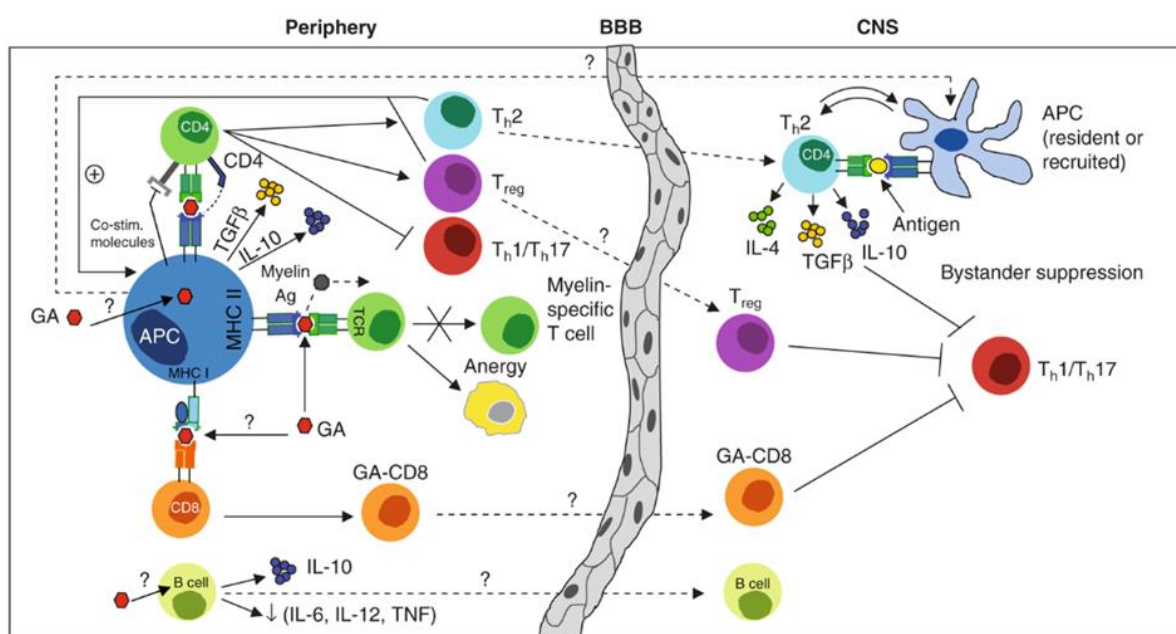


Figure 39 : mécanisme d'action de l'acétate de glatiramère, figure issue de Lalive, P. H., Neuhaus, O., Benkhoucha, M., Burger, D., Hohlfeld, R., Zamvil, S. S., & Weber, M. S. (2011). Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS drugs*, 25(5), 401–414.(82)

5. Preuve du concept

Une étude multicentrique randomisée en double aveugle contrôlé versus placebo, a étudié l'efficacité de l'acétate de glatiramère chez 251 patients atteints de SEP RR traités pendant 24 mois entre 1991 et 1994. Celle-ci a démontré une réduction significative des poussées et une amélioration du handicap neurologique. L'étude a été prolongée jusqu'à 11 mois supplémentaires pour approfondir les propriétés

cliniques de ce médicament. Cette étude est une extension de l'étude principale dans laquelle les sujets ont été répartis au hasard pour recevoir 20 mg d'acétate de glatiramère (n = 125) ou un placebo (n = 126) par injection sous-cutanée quotidienne pendant 24 mois. Le critère d'évaluation principal était le nombre moyen de poussées subies par les patients recevant l'acétate de glatiramère et les patients recevant un placebo. Une poussée était définie comme l'apparition ou la réapparition d'une ou plusieurs anomalies neurologiques persistant pendant au moins 48 heures et suivi d'un état neurologique relativement stable ou en voie d'amélioration après 48 heures, ou une amélioration de l'état neurologique pendant au moins 30 jours. Cent quatre-vingt-treize patients ont terminé la phase d'extension de l'étude dont 99 était traité par acétate de glatiramère et 104 par placebo. Les résultats sont les suivants :

	Relapse rate			
	Glatiramer acetate	Placebo	% Reduction	p Value
24 months, relapse rate, covariate adjusted mean	1.19	1.68	29	0.007
24 months, annualized mean relapse rate	0.65	0.91		
24 months plus extension, relapse rate, covariate adjusted mean	1.34*	1.98†	32	0.002
24 months plus extension, annualized relapse rate	0.58	0.81		

* 95% confidence interval of 1.06 – 1.63.

† 95% confidence interval of 1.70 – 2.26.

Figure 40 : résultats du critère principal de l'étude portant sur l'acétate de glatiramère, figure issue de Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability K. P. Johnson & al, Neurology Mar 1998, (83)

Au cours des 24 mois initiaux de l'étude (période principale), le taux moyen de poussée était de 1,19 dans le groupe acétate de glatiramère et de 1,68 pour le groupe placebo, soit une réduction de 29 % (p = 0.007). Après avoir inclus les données de la période d'extension de 11 mois, le taux de poussée moyen était de 1,34 (IC à 95 %, 1,06 à 1,63) pour les patients recevant l'acétate de glatiramère et de 1,98 (IC95%, 1,70 à 2,26) pour ceux recevant le placebo (p = 0,002), soit une réduction de 32 % du taux de poussée pour le groupe recevant l'acétate de glatiramère. L'IC à 95% pour la réduction du nombre moyen de poussées dans le groupe acétate de glatiramère par rapport au groupe acétate de glatiramère et par rapport au groupe placebo (effet du traitement) était de -1,031 à -0,238. Ainsi à 35 mois l'acétate de glatiramère a démontré son efficacité dans le ralentissement de la sclérose en plaques récurrente rémittente(83).

6. Tolérance de l'acétate de glatiramère

Les principaux effets indésirables de l'acétate de glatiramère sont les réactions au site d'injection tel que des érythèmes, des douleurs, une induration, un prurit, des œdèmes, une inflammation, une hypersensibilité et de rares cas de lipoatrophie et de nécrose cutanée. Des réactions immédiates post-injection ont été identifiées. Cela pouvait s'exprimer selon les symptômes suivants : vasodilatation (bouffée vasomotrice), douleur thoracique, dyspnée, palpitations ou tachycardie. Les effets indésirables sont résumés dans le tableau suivant(81) :

Fréquence	Type d'effet indésirables
Très fréquent (>1/10)	Infection, grippe, anxiété, dépression, céphalées, vasodilatation, dyspnée, nausées, éruptions cutanée, arthralgie, dorsalgie, asthénie, douleur thoracique, réactions au site d'injections
Fréquent (>1/100, ≤1/10)	bronchite, gastro-entérite, infection à herpès simplex, otite moyenne, rhinite, abcès dentaire, candidose vaginale, tumeur cutanée bénigne, tumeur, lymphadénopahtie, hypersensibilité, anorexie, orexie, nervosité, dysgueusie, hypertonie, migraine, trouble de l'élocution, syncope, tremblements, diplopie, affection oculaire, affection de l'oreille, palpitations, tachycardie, toux, rhinite saisonnière, affection ano-rectale, constipation, caries dentaires, dyspepsie, dysphagie, incontinence fécale, vomissements, anomalies des tests hépatiques, ecchymose, hyperhidrose, prurit, affection cutanée, urticaire, cervicalgie, impériosité mictionnelle, pollakiurie, rétention urinaire, frissons, œdème de la face, atrophie au site d'injection réaction locale, œdème périphérique, œdème, fièvre
Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	abcès, cellulite, furoncle, zona, pyélonéphrite, cancer cutané, leucocytose, leucopénie, splénomégalie, thrombocytopénie, anomalies morphologiques des lymphocytes, goitre, hyperthyroïdie, intolérance à l'alcool, goutte, hyperlipidémie, augmentation du sodium sanguin, diminution de la ferritine sérique, rêves anormaux, état confusionnel, état euphorique, hallucination, hostilité, manie, trouble de la personnalité, tentative de suicide, syndrome du canal

	carpien, trouble cognitif, convulsions, dysgraphie, dyslexie, dystonie, trouble moteur, myoclonie, névrite, blocage neuromusculaire, nystagmus, paralysie, paralysie du nerf sciatique, stupeur, déficit du champ visuel, cataracte, lésion de la cornée, sécheresse oculaire, hémorragie oculaire, ptosis, mydriase, atrophie optique, extrasystoles, bradycardie sinusale, tachycardie paroxystique, varice, apnée, épistaxis, hyperventilation, laryngospasme, affection pulmonaire, sensation d'étouffement, colite, polype du colon, entérocolite, éructation, ulcère œsophagien, parodontite, hémorragie rectale, augmentation du volume des glandes salivaires, cholélithiase, hépatomégalie, angioedème, dermite de contact, érythème noueux, nodule cutané, arthrite, bursite, douleur du flanc, atrophie musculaire, ostéoarthrite, hématurie, néphrolithiase, affection du tractus urinaire, anomalie des urines, engorgement mammaire, dysfonctionnement érectile, prolapsus pelvien, priapisme, affections prostatiques, frottis cervical anormal, affections testiculaires, hémorragie vaginale, affection vulvo-vaginale, kyste, sensation de « gueule de bois », hypothermie, réaction immédiate post-injection, inflammation, nécrose au site d'injection, affection des muqueuses, syndrome post-vaccinal
Rare (≥ 1/10 000, < 1 000)	Hépatite toxique, lésion hépatique
Fréquence indéterminée	Insuffisance hépatique

Figure 41 : tableau des effets indésirables de l'acétate de glatiramère, tableau adapté du résumé des caractéristiques du produit de COPAXONE.(80)

III. L'arrivée de l'Interféron bêta-1a en 1997

L'arrivée des interférons se fait en 1997. Deux spécialités sont disponibles, l'Avonex commercialisé par Biogen et le Rebif commercialisé par Merck Kga(84) (85).

1. Structure et classe thérapeutique

Les interférons appartiennent à la famille des cytokines. Ils ont des poids moléculaires allant de 15 000 à 21 000 Daltons. Trois grandes classes d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Son code ATC est le : L03AB07(84) (85).

2. L'indication

L'interféron bêta-1a est indiqué dans le traitement patients de sclérose en plaques (SEP) de forme récurrente rémittente (84) (85) . L' AVONEX est aussi indiqué chez le patients ayant présenté un seul évènement démyélinisant, accompagné d'un processus inflammatoire actif, et considérés à haut risque de développer une sclérose en plaques(84).

3. La posologie

La posologie recommandée pour l'Avonex est de 30 microgrammes (0,5 mL de solution) administrés par voie intramusculaire (IM) une fois par semaine. La posologie recommandée pour le Rebif est de 44 microgrammes administrés par voie sous-cutanée, trois fois par semaine. Une dose réduite à 22 microgrammes peut être administré chez les patients qui ne pourrait tolérer une dose supérieure. (84) (85).

4. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action des interférons bêta 1 a est similaire à celui des interférons bêta 1b.

5. Preuve du concept

Une étude multicentrique (9 pays) en double aveugle, contrôlée par placebo dans la sclérose en plaques récurrente et rémittente a été menée afin d'étudier les effets de l'interféron bêta1a. 560 patients présentant un score de 0-5 sur l'échelle EDSS (expanded disability status scale) ont été randomisés entre les groupes suivants : 22 µg (n=189), ou 44 µg (n=184), ou un placebo (n=187). Les patients devaient s'injecter en intramusculaire trois fois par semaine pendant 2 ans le traitement qui leur était associé. Des examens neurologiques ont été effectués tous les 3 mois. Tous les patients ont subi une IRM deux fois par an et 205 patients ont eu des scanners mensuels au cours des 9 premiers mois. Les données cliniques de 533 patients étaient disponibles à 2 ans. Les résultats sont les suivants :

	Placebo (n=187)	Interferon β -1a 22 μ g (n=189)	Interferon- β -1a 44 μ g (n=184)
Relapses per patient			
Mean	2.56	1.82*	1.73*
% reduction vs placebo	..	29	32
% reduction vs placebo (95% CI) by GLM log link	..	27 (14-39)	33 (21-44)
% relapse-free over 1 year	22	37*	45*
% relapse-free over 2 years	16	27†	32*
% with 1-2 relapses	39	45	40
% with \geq 3 relapses	45	28	28
Odds ratio, none vs any relapses (95% CI)	1.00	2.01 (1.21-3.35)†	2.57 (1.56-4.25)*
Moderate or severe relapses			
Mean	0.99	0.71*	0.62*
% with 0 relapses	42	61	62
% with 1-2 relapses	47	32	32
% with \geq 3 relapses	11	7	6
Odds ratio, none vs any (95% CI)	1.00	2.13 (1.41-3.21)*	2.32 (1.47-3.37)*
Steroid courses			
Mean	1.39	0.97†	0.75*
% with 0 courses	44%	58%	61%
% with 1-2 courses	36%	27%	30%
% with \geq 3 courses	20%	15%	9%
Odds ratio (95% CI)	1.00	1.71 (1.14-2.57)†	1.99 (1.32-3.02)*
Hospital admission for MS			
Mean	0.48	0.38	0.25*
% with 0 admissions	75	77	82
% with 1-2 admissions	20	20	16
% with \geq 3 admissions	5	3	2
Odds ratio (95% CI)	1.00	1.11 (0.69-1.77)	1.54 (0.93-2.54)
Changes in EDSS			
Mean (SD)	0.48 (1.3)	0.23 (1.3)†	0.24 (1.1)†
Difference from placebo (95% CI)	..	-0.25 (-0.50 to 0)†	-0.25 (-0.50 to 0)†
Ambulation index			
2-step increase sustained for 3 months (%)	13	12	7†

*p<0.005 compared with placebo. †p≤0.05 compared with placebo.

Figure 42 : Résultats des différents critères de l'étude, tableau issu de George C Ebers, Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis, The Lancet, Volume 352, Issue 9139, 1998, (86)

Le nombre moyen de poussée était significativement plus faible à 1 et 2 ans avec les deux doses d'interféron bêta-1a qu'avec le placebo (nombre moyen par patient : 1.82 pour le groupe 22 μ g, 1.73 pour le groupe 44 μ g vs 2.56 pour le groupe placebo : réduction du risque de 27 % [IC 95 % 14-39] et 33 [21-44]). Le délai avant la

première poussée a été prolongé de 3 et 5 mois dans les groupes 22 µg et 44 µg respectivement et la proportion de patients sans poussée a été significativement augmentée. (86).

6. Tolérance générale

Les effets indésirables associés aux interférons sont nombreux. L'ensemble des effets indésirables sont résumés dans ce tableau :

Fréquence	Type d'effets indésirables
Très fréquent (>1/10)	Neutropénie, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, anémie, augmentation asymptomatique des transaminases, maux de tête, inflammation au site d'injection, réaction au site d'injection, syndrome pseudo-grippal
Fréquent (>1/100, ≤1/10)	Forte augmentation des transaminases, dépression, insomnie, diarrhée, vomissements, nausées, prurit, éruptions cutanées, éruptions érythémateuses, éruptions maculo-papuleuses, alopecie, myalgie, arthralgie, douleur au site d'injection, asthénie, frissons, fièvre
Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Dysfonctionnement thyroïdien, le plus souvent sous la forme d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie, hépatite associée ou non à un ictère, convulsions, troubles vasculaires rétiniens (rétinopathie, tâches floconneuses, occlusion d'une artère ou d'une veine rétinienne, événements thrombo-embolique, dyspnée, urticaire, nécrose au site d'injection, tuméfaction au site d'injection, abcès au site d'injection, infections au site d'injection*, augmentation de la sudation
Rare (≥ 1/10 000, < 1 000)	Microangiopathie thrombotique, incluant purpura thrombotique thrombocytopénique/syndrome hémolytique et urémique, réactions anaphylactiques, insuffisance hépatique, hépatite auto-immune, tentative de suicide, lupus érythémateux d'origine médicamenteuse, syndrome néphrotique*, glomérulosclérose, cellulite au site d'injection

Fréquence indéterminée	Troubles neurologiques transitoires (hypoesthésie, spasmes musculaires, paresthésie, difficultés à la marche, raideur musculo-squelettique), hypertension artérielle pulmonaire œdème de quinke (angioœdème)*, érythème polymorphe*, réactions cutanées de type érythème polymorphe*, syndrome de stevens-johnson, panniculite.
------------------------	---

Figure 43 : tableau des effets indésirables de l'interféron bêta 1a adapté du résumé des caractéristiques du produit Rebif et Avonex(84)

Le plus fréquent effet indésirable est le syndrome pseudo grippale. Ceux-ci ont tendance à être assez élevés en début de traitement. Au fur et à mesure du traitement leur fréquence diminue cependant cela peut perdurer pendant 6 mois. Ce syndrome pseudo grippal touche environ 70% des patients. Des réactions au site d'injection sont aussi très fréquents. Ce sont essentiellement des inflammations modérées ou des érythèmes qui surviennent chez environ 30% des patients. Des augmentations des transaminases et une toxicité rénale sont fréquentes. Une toxicité hématologique est aussi fréquente, tel que des anémies, des neutropénies ou encore une thrombopénie. Ces anomalies au niveau des paramètres biologiques sont souvent asymptomatiques. Des épisodes transitoires d'hypertonie et/ou de faiblesse musculaire grave empêchant les mouvements volontaires peuvent apparaître à tout moment pendant le traitement. La majorité des effets indésirables observés avec l'interféron bêta-1a sont généralement modérés, réversibles et sensibles à des diminutions de dose. En cas d'effets indésirables sévères ou persistants, la dose peut être temporairement diminuée ou interrompue. Enfin des syndromes dépressifs et une anxiété peuvent se développer(84) (85).

IV. Conclusion

Ainsi la fin du 20^{ème} fut le début de l'arrivée de traitements dans la sclérose en plaques récurrente rémittente et secondairement progressive apportant ainsi de nouvelles solutions pour les patients. En 1998, trois agents thérapeutiques étaient ainsi disponibles. Cependant il est à noter que l'ensemble de ces traitements sont administrés par voie parentérale. Par ailleurs l'ensemble de ces traitements ne sont pas dénués d'effets indésirables. D'autres solutions thérapeutiques devaient être trouvées.

Troisième sous partie : Entre 2003 et 2018 : l'arrivée massive de nouveaux traitements dans la SEP

De 2003 à 2018, une arrivée massive de nouveaux traitements dans la SEP se produit avec l'arrivée progressive de 8 traitements innovants. En effet l'ensemble de ces traitements, hormis la mitoxantrone sont des « first in class ». Ainsi il a pu être observé l'arrivée des traitements suivants :

- La mitoxantrone
- Le natalizumab
- Le fingolimod
- Le tériflunomide
- L'alemtuzumab
- Le dimethylfumarate
- La cladribine
- L'ocrelizumab

I. L'arrivée de la Mitoxantrone en 2003 :

1. Structure et classe thérapeutique

La mitoxantrone est un antinéoplasique cytotatique appartenant à la famille des anthracène-diones de synthèse. Son code ATC est le L01DB07(87). L'actuel titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est le laboratoire MEDA pharma.

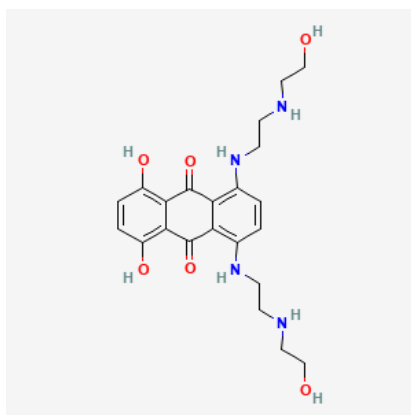


Figure 44 : Structure de la Mitoxantrone issue de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mitoxantrone#section=2D-Structure>

2. L'indication

La mitoxantrone est indiquée dans le traitement des patients atteints de sclérose en plaques récurrente hautement active associée à une invalidité évoluant rapidement lorsqu'aucune alternative thérapeutique n'existe (87).

3. La posologie

La dose recommandée est de 12 mg/m² de surface corporelle pouvant être répété tous les 1 à 3 mois par perfusion intraveineuse. La dose cumulée maximale pendant toute la vie du patient, ne doit pas dépasser 72 mg/m².(87)

4. Mécanisme d'action

La mitoxantrone inhibe à la fois la réplication de l'ADN et la synthèse de l'ARN en s'intercalant dans l'ADN et en provoquant la réticulation et la formation de brins l'ADN et en provoquant des liaisons croisées et des ruptures de brins. Elle inhibe également la topoisomérase II et, par conséquent, elle interfère avec la réparation de l'ADN. Dans la SEP, il existe différents mécanismes d'action. Un important mécanisme d'action est la suppression de la prolifération des cellules T, B ainsi que la sécrétion de l'interféron gamma, du facteur de nécrose tumorale alpha et de l'interleukine-2.(88)

5. Preuve du concept

L'étude était un essai multicentrique, en double aveugle, de phase III randomisé, recevant soit un placebo, de la mitoxantrone 5 mg/m² ou de la mitoxantrone 12 mg/m² administrés par voie intraveineuse tous les 3 mois pendant 24 mois. 194 patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente ou de sclérose en plaques progressive secondaire ont été inclus dans l'étude selon un ratio 1 :1 :1. Le critère primaire d'efficacité était un critère composite d'efficacité :

- changement par rapport à l'EDSS de base à 24 mois,
- changement par rapport à l'indice d'ambulation de base à 24 mois,
- le nombre de poussées traitées avec des corticostéroïdes,
- le temps jusqu'à la première poussée traitée,
- le changement par rapport à l'état neurologique standardisé de base à 24 mois

Les résultats de cette étude sont les suivants :

	Placebo	12 mg/m ² mitoxantrone	Mann-Whitney difference (95% CI)	p*
Variable				
EDSS change (last value minus baseline)				
Mean (SD)	0.23 (1.01)	-0.13 (0.90)	0.24 (0.04 to 0.44)	0.0194†
Median (range)	0.5 (-3 to 2)	0 (-2.5 to 2.5)		
Ambulation index change (last value minus baseline)				
Mean (SD)	0.77 (1.26)	0.30 (1.24)	0.21 (0.02 to 0.40)	0.0306†
Median (range)	0 (-1 to 5)	0 (-2 to 5)		
Number of treated relapses				
Adjusted total in group	76.77	24.08	0.39 (0.18 to 0.59)	0.0002†
Median (range) per patient	1 (0 to 5)	0 (0 to 2)		
Time to first treated relapse				
Median (months)	14.19	Not reached within 24 months	0.44 (0.20 to 0.69)	0.0004‡
Lowest quartile (months)	6.7	20.4		
Change in SNS (last value minus baseline)				
Mean (SD)	0.77 (6.79)	-1.07 (8.61)	0.23 (0.03 to 0.43)	0.0268†
Median (range)	0 (-13 to 25)	-1.5 (-19 to 35)		
Global difference (Wei-Lachin test)	0.30 (0.17 to 0.44)	<0.0001

SNS=standardised neurological status. *Two-sided, placebo vs mitoxantrone 12 mg/m². †Wilcoxon-Mann-Whitney test. ‡Log-rank test.

Table 2: **Primary efficacy criterion and overview of primary efficacy variables**

Figure 45 : résultat des différents critères de l'essai clinique portant sur la Mitoxantrone ; figure issu Hartung et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. The Lancet. déc 2002;(89)

Sur 194 patients inscrits, 188 ont pu être évalués à 24 mois. Aucun événement indésirable grave lié au médicament ni de signe de dysfonctionnement cardiaque était cliniquement significatif. Au bout de 24 mois, le groupe mitoxantrone a présenté des avantages par rapport au groupe placebo pour le résultat primaire (différence 0,30 [IC 95% 0-17-0-44] ; p<0-0001). Les résultats du critère composite sont les suivants :

- changement dans l'échelle élargie de statut d'invalidité (0,24 [0,04-0,44] ; p=0-0194),
- changement de l'indice d'ambulation (0,21 [0,02-0,40] ; p=0,0306),
- nombre total ajusté de poussées traitées (0,38 [0,18-0,59] ; p=0-0002),
- le délai avant la première poussée traitée (0,44 [0,20-0,69] ; p=0-0004),
- le changement de l'état neurologique standardisé (0,23 [0,03-0,43]; p=00268)(89)

6. Tolérance générale

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'anémie, la leucopénie, la neutropénie, les infections, l'aménorrhée, l'alopécie, les nausées, les vomissements. L'ensemble des effets indésirables rencontrés sont résumés dans le tableau ci-dessous(87) :

Fréquence	Type d'effets indésirables
très fréquent (>1/10)	infection urinaire, infection des voies respiratoires supérieures, nausées, alopecie, amenorrhée,
fréquent (>1/100, ≤1/10)	anémie, leucopénie, granulocytopenie, nombre anormal de leucocytes, céphalées, arythmies, anomalies de l'électrocardiogramme, diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, constipation, diarrhée, stomatite, vomissements, élévation des taux d'aspartate aminotransférase
peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	pneumonie, septicémie, infections opportunistes, leucémie aiguë myéloblastique, syndrome myélodysplasique, leucémie aiguë, insuffisance médullaire, myélosuppression, thrombocytopenie, neutropénie, réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes, anorexie, variations pondérales, anxiété, confusion, paresthésie, léthargie, décoloration sclérale, insuffisance cardiaque congestive, cardiomyopathie, bradycardie sinusale, infarctus du myocarde, contusion, hémorragie, hypotension, dyspnée, douleur abdominale, hémorragie gastro-intestinale, inflammation des muqueuses, pancréatite, hépatotoxicité, troubles unguéaux, rash, décoloration cutanée, nécrose tissulaire, hypercréatininémie, élévation des taux sanguins d'azote uréique, néphropathie toxique, décoloration de l'urine, asthénie, fatigue, œdème, pyrexie.

Figure 46 : tableau des effets indésirables rencontré avec la mitoxantrone, tableau adapté du Résumé des caractéristiques du produit de ELSEP.(87)

II. L'arrivée du Natalizumab en 2006

1. Structure et classe thérapeutique

Le natalizumab est un anticorps anti- $\alpha 4$ -intégrine humanisé recombinant. Son code ATC est le L04AA23. Il fait partie de la classe thérapeutique des immunosuppresseurs sélectifs. Le Natalizumab est commercialisé sous le nom de Tysabri par le laboratoire Biogen.

2. Indication

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

- Patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond.
- Patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récent(63).

3. Posologie

Le Natalizumab est administré à une dose de 300 mg. Il doit être administré en perfusion intraveineuse une fois toutes les 4 semaines. La poursuite du traitement doit être réévaluée chez les patients ne présentant aucun signe de bénéfice thérapeutique au-delà de 6 mois. La prolongation du traitement après 2 ans doit être envisagée par réévaluation du rapport bénéfice-risque(63).

4. Mécanisme d'action.

Le natalizumab est un inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion. Le natalizumab se lie à la sous-unité $\alpha 4\beta 1$ des intégrines humaines exprimées à la surface des leucocytes. Cela bloque l'interaction de cette molécule avec son récepteur, la molécule VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) et les ligands ostéopontine. Le natalizumab bloque aussi la liaison de l'intégrine $\alpha 4\beta 7$ avec la molécule MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1). Ces interactions moléculaires inhibées, cela empêche la transmigration des leucocytes à travers l'endothélium vers les tissus parenchymateux inflammatoires. Un autre mécanisme d'action serait de supprimer l'inflammation dans les tissus pathologiques en inhibant la liaison des leucocytes exprimant la sous-unité $\alpha 4$ avec leur ligands dans la matrice extracellulaire et sur les cellules parenchymateuses(90).

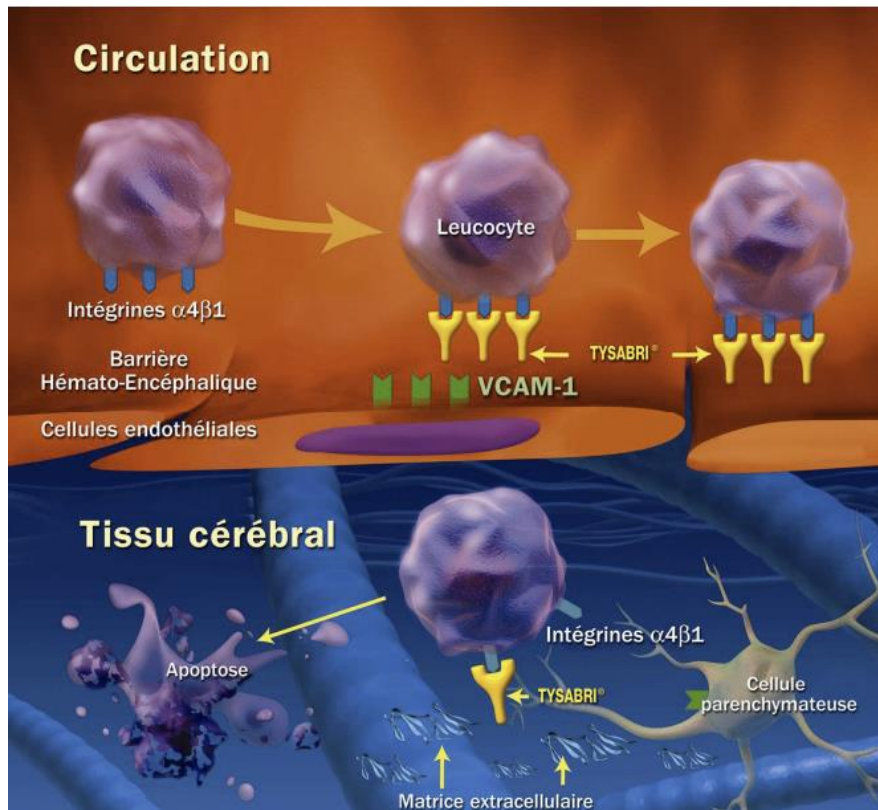


Figure 47 : Schéma du mécanisme d'action du Natalizumab, figure issue de <http://www.rhone-alpes-sep.org/wp-content/uploads/2013/02/Traitements-SEP1.pdf>(91)

5. Preuve du concept

Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir soit du natalizumab (à une dose de 300 mg) soit un placebo par perfusion intraveineuse toutes les 4 semaines pendant un maximum de 116 semaines. Sur un total de 942 patients, 627 ont été randomisés pour recevoir le natalizumab (à une dose de 300 mg) et 315 à recevoir un placebo par perfusion intraveineuse. Le critère d'évaluation principal était le taux de poussée clinique à 1an. Après 2 ans, le critère d'évaluation principal était la probabilité cumulée d'une progression soutenue du handicap, définie comme une augmentation de 1,0 ou plus sur l'EDSS par rapport à un score de base de 1,0 ou plus. Au total, 856 patients (91 %) ont terminé l'étude à 2 ans. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Table 2. End Points as Determined by Clinical Results and MRI Evaluation.*						
End Point	1 Year			2 Years		
	Natalizumab (N=627)	Placebo (N=315)	P Value	Natalizumab (N=627)	Placebo (N=315)	P Value
Clinical						
Primary end point at 2 years: cumulative probability of sustained disability progression — %†	—	—		17	29	<0.001‡
Primary end point at 1 year: annualized relapse rate — mean (95% CI)§						
Preplanned interim analysis (after 900 patient-years)	0.26 (0.21–0.32)	0.81 (0.67–0.97)	<0.001	—	—	
Final analysis	0.27 (0.21–0.33)	0.78 (0.64–0.94)	<0.001	0.23 (0.19–0.28)	0.73 (0.62–0.87)	<0.001
Number of relapses — no. of patients (%)						
0	501 (80)	189 (60)		454 (72)	146 (46)	
1	106 (17)	76 (24)		123 (20)	65 (21)	
2	17 (3)	36 (11)		36 (6)	63 (20)	
≥3	3 (<1)	14 (4)		14 (2)	41 (13)	
Sensitivity analysis¶						
Adjusted annualized relapse rate	—	—		0.24	0.75	<0.001
Unadjusted annualized relapse rate	—	—		0.22	0.64	<0.001
Mean relapse rate per patient‖	—	—		0.22	0.67	<0.001

Figure 48 : résultat des critères primaire à 1 et 2 ans portant sur l'évaluation clinique du natalizumab, figure issue de Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2 mars 2006;(92)

Le résultat du critère principal à un an est le suivant. Après un an de traitement, le natalizumab a réduit le taux annualisé de poussée à 0,27 poussée par année, comparativement à 0,78 poussée par an dans le groupe placebo ($P < 0,001$) (tableau 2). Par ailleurs la réduction relative de 68% du taux annualisé de poussée moyen produite par le natalizumab s'est maintenue à 2 ans. Ainsi le critère primaire à un an a donc bien été atteint. Le résultat du critère primaire à deux ans est aussi atteint. Au bout de deux ans, la probabilité cumulative de progression était de 17% dans le groupe natalizumab et de 29% dans le groupe placebo (hazard ratio, 0,58 ; intervalle de confiance à 95%, 0,43 à 0,77 ; $P < 0,001$), ce qui représente une diminution de 12 points de pourcentage ou une diminution relative de 42 pour cent du risque de progression durable du handicap avec le natalizumab(92).

6. Tolérance du Natalizumab

Durant les études clinique la tolérance a aussi été étudiée. Des événements indésirables entraînant l'arrêt du traitement était de l'ordre de 5,8 % chez des patients sous natalizumab et 43,5 % des patients traités par le natalizumab ont présenté des effets indésirables liés au médicament. Les effets indésirables les plus fréquents

étaient les céphalées (32 %), la rhinopharyngite (27 %), la fatigue (23 %), l'infection des voies urinaires (16 %), les nausées (15 %), l'arthralgie (14 %) et les sensations vertigineuses (11%). Les effets indésirables rencontrés avec le natalizumab sont les suivants :

Fréquence	Type d'effet indésirables
Très fréquent (>1/10)	Rhinopharyngite, infection des voies urinaires, réaction liée à la perfusion, nausées, fatigue, sensations vertigineuses, céphalées, arthralgie,
Fréquent (>1/100, ≤1/10)	Infection à virus herpès, hypersensibilité, anémie, augmentation des enzymes hépatiques, présence d'anticorps spécifiques au médicament, dyspnée, vomissements, fièvre, frissons, réaction au site de perfusion, réaction au site d'injection, prurit, éruption cutanée, urticaire, bouffées vasomotrices,
Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Leuco encéphalopathie multifocale progressive, réaction anaphylactique, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, thrombocytopénie, purpura thrombopénique immunologique (pti), éosinophilie, œdème du visage,
Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Herpès ophtalmique, anémie hémolytique, globules rouges nucléés, hyperbilirubinémie, angio-œdème,
Fréquence indéterminée	Méningoencéphalite herpétique neuronopathie des cellules granulaires due au virus JC rétinoopathie herpétique nécrosante, lésion hépatique,

Figure 49 : tableau des effets indésirables rencontrés avec le Natalizumab, tableau adapté du résumé des caractéristiques du produit de TYSABRI(63)

Des cas de LEMP ont été rapportés entraînant généralement un handicap sévère ou le décès. Des neuronopathies à cellules granulaires due au virus JC ont également été signalés. Pour limiter le risque de LEMP il est possible de réaliser un index value anticorps anti-JCV. Cela correspond à une évaluation quantitative du taux d'anticorps permettant d'affiner d'avantage le risque de LEMP chez les patients séropositifs au virus de John Cunningham. Les données semblent montrer que le risque de développer une LEMP est faible lorsque l'index value est inférieur 0,9. Ce

risque augmente pour des valeurs supérieures à 1,5 notamment chez les patients traités depuis plus de 2 ans par natalizumab(63).

III. L'arrivée du Fingolimod en 2011 :

1. Structure et classe thérapeutique

Le fingolimod fait partie de la classe pharmacothérapeutique des immunosuppresseurs sélectifs. Son code ATC est le L04AA27. Le fingolimod est commercialisé sous le nom commercial de Gilenya par le laboratoire Novartis. Sa structure est la suivante(93) :

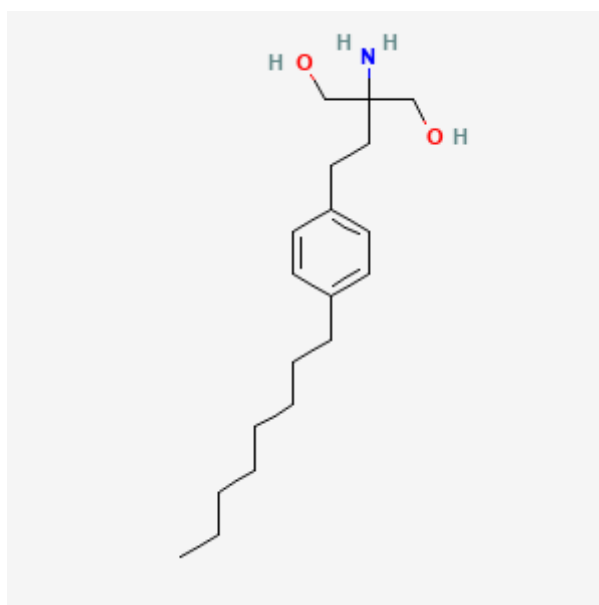


Figure 50 : Structure du fingolimod ; figure issue de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fingolimod>(94)

2. Indication

Le Fingolimod est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente chez les adultes et les enfants âgés de 10 ans et plus entrant dans les catégories de patients suivants :

- Les patients présentant une forme très active de la maladie malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la sclérose en plaques.
- Les patients présentant une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation

significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente(93).

3. Posologie.

Le Fingolimod existe sous forme de gélules de 0,5 mg et de gélules de 0,25 mg. La posologie de fingolimod chez l'adulte est une gélule de 0,5 mg/ jour par voie orale. La posologie chez les patients pédiatriques (âgés de 10 ans et plus) dépend du poids de l'enfant :

- Les enfants âgés de 10 ans et plus ayant un poids corporel ≤ 40 kg, la posologie est 0,25 mg/jour par voie orale.
- Les enfants âgés de 10 ans et plus ayant un poids corporel ≥ 40 kg, la posologie est 0,5 mg/jour par voie orale(93).

4. Mécanisme d'action

La Sphingosine-1-Phosphate (S1P) et les récepteurs à la S1P jouent un rôle important dans la fonction immunitaire normale. L'immunité adaptative dépend de la circulation régulière des lymphocytes entre le sang et le tissu lymphoïde à la recherche d'antigènes. Lorsqu'un antigène activateur est rencontré dans les ganglions lymphatiques, les cellules T sont retenues dans le ganglion lymphatique où les cellules T naïves sont activées et les cellules T mémoires sont réactivées. Après activation, ces cellules T retournent dans la circulation sanguine, ce qui leur permet d'atteindre les sites d'inflammation. La rétention dans les tissus lymphoïdes et la recirculation des lymphocytes vers la circulation sanguine sont régulées en partie par un gradient de concentration de S1P entre les tissus lymphoïdes et les autres tissus ou liquides organiques, qui est détecté par la S1P1 exprimée sur les lymphocytes. Lorsqu'un antigène est rencontré dans le ganglion lymphatique, l'expression de S1P1 sur les cellules T est transitoirement régulée à la baisse, ce qui permet aux cellules T de rester en contact avec les cellules présentatrices d'antigènes et de s'activer. Après l'expansion clonale des cellules T activées, l'expression de S1P1 à la surface des cellules est régulée à la hausse, ce qui permet aux cellules de répondre au gradient de S1P. Les concentrations de S1P sont plus élevées dans les fluides et les tissus corporels que dans les tissus lymphoïdes, créant ainsi un gradient qui entraîne la sortie des lymphocytes dans la circulation. Les niveaux de S1P dans les différents tissus sont maintenus par les activités orchestrées des enzymes qui régulent le métabolisme

des sphingolipides, notamment les kinases, les lyases et les phosphatases. Le fingolimod apporte un bénéfice thérapeutique dans la SEP en empêchant la sortie normale des lymphocytes des tissus lymphoïdes, réduisant ainsi l'infiltration de lymphocytes auto-agressifs dans le SNC, où ils provoqueraient une inflammation et des lésions tissulaires. Cette action du fingolimod est principalement médiée par la modulation des récepteurs sphingosine-1-phosphate (S1P₁) sur les lymphocytes. Le fingolimod phosphorylé par la sphingosine kinase se lie avec une haute affinité au S1P₁ exprimé sur les lymphocytes. L'activation initiale des récepteurs est paradoxalement suivie d'un antagonisme fonctionnel de S1P₁, par lequel les récepteurs sont internalisés et dégradés, ce qui les réduit ou les élimine de la surface cellulaire des lymphocytes. Cette régulation négative rend les lymphocytes insensibles au gradient normal de S1P et les prive ainsi du signal obligatoire qui leur permettrait normalement de sortir des tissus lymphoïdes et de recirculer vers la périphérie. Le fingolimod oral empêche donc la sortie normale des lymphocytes qui sont retenus dans les organes lymphatiques et éloignés des sites d'inflammation(95).

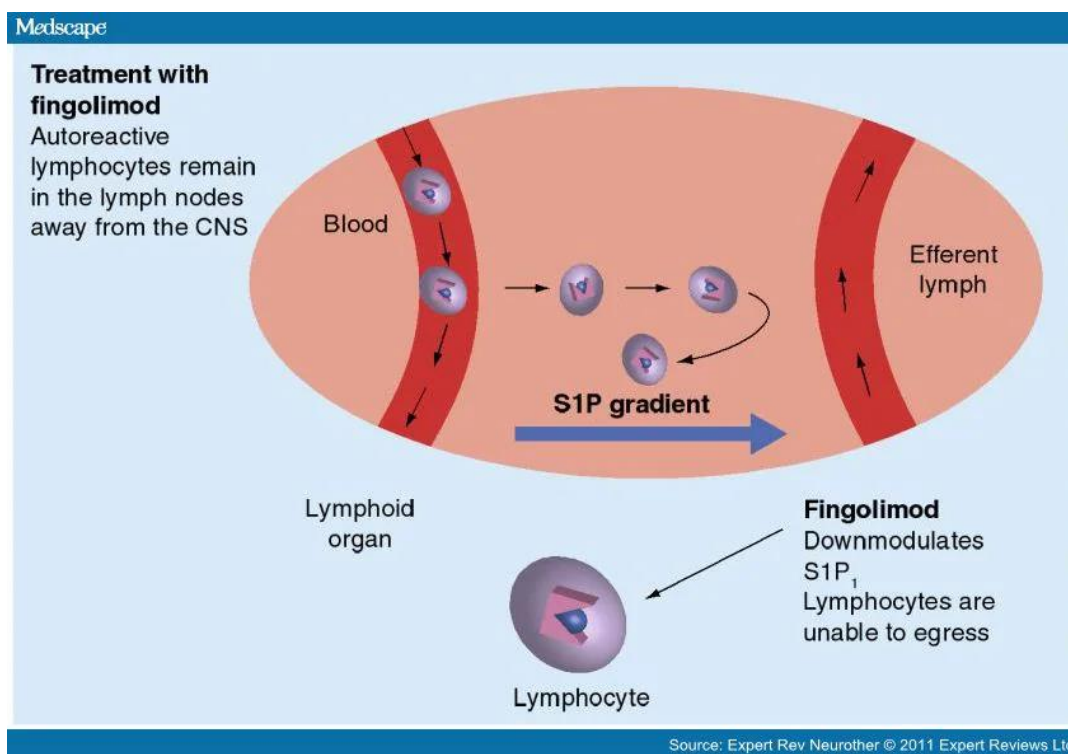


Figure 51 : mécanisme d'action du fingolimod, figure issue de [https://www.medscape.com/viewarticle/738193_3\(96\)](https://www.medscape.com/viewarticle/738193_3(96))

5. Preuve du concept

Dans cette étude randomisée en double aveugle d'une durée de 24 mois, 1272 patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente, âgés de 18 à 55 ans, ayant obtenu un score de 0 à 5,5 sur l'échelle EDSS ont été randomisés selon un ratio 1 :1 :1. Les patients ont subi une ou plusieurs poussées au cours de l'année précédente ou deux ou plus au cours des deux années précédentes. Les patients ont reçu du fingolimod par voie orale à la dose de 0,5 mg ou 1,25 mg par jour ou un placebo. Le critère principal d'évaluation était le taux de poussée annualisé, Les poussées ont été vérifiées par le neurologue examinateur dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes.

End point	Fingolimod		Placebo (n=418)	P value	
	1,25 mg (N=419)	0,5 mg (N=425)		Fingolimod 1,25mg vs placebo	Fingolimod 0,5 mg vs placebo
Annualized relapse rate over 24 months (IC 95%)	0,16(0,13-0,19)	0,18 (0,15-0,22)	0,40 (0,34-0,47)	<0,001	<0,001

Figure 52 résultat du critère primaire de l'essai clinique menée avec le fingolimod, figure adapté de Kappos & al FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb(97)

Au total, 1033 des 1272 patients randomisés (81,2%) ont terminé l'étude. Le taux de poussée annualisé était de 0,18 avec 0,5 mg de fingolimod, 0,16 avec 1,25 mg de fingolimod et 0,40 avec le placebo ($P < 0,001$ pour les deux doses par rapport au placebo). Le fingolimod aux doses de 0,5 mg et de 1,25 mg a réduit significativement le risque de progression de l'invalidité sur la période de 24 mois (hazard ratio, 0,70 et 0,68, respectivement ; $P = 0,02$ par rapport au placebo, pour les deux comparaisons)(97).

6. Tolérance

L'ensemble des effets indésirables rencontrés chez les patients traités par le fingolimod sont les suivants(93) :

Fréquence	Type d'effets indésirables
Très fréquent \geq 1/10),	Grippe, sinusite, céphalées, toux, diarrhée, dorsalgies, élévation de l'alanine transaminase, gamma glutamyltransférase, aspartate aminotransaminase,
Fréquent (\geq 1/100, < 1/10)	Infections à herpes virus bronchite pityriasis versicolor, carcinome basocellulaire, lymphopénie, leucopénie, dépression, sensation vertigineuse, migraine, vision trouble, bradycardie, bloc auriculo-ventriculaire, hypertensio, dyspnée, eczéma, alopecie, prurit, myalgies, arthralgies, asthénie, perte de poids, hypertriglycéridémie
Peu fréquent (\geq 1/1 000, < 1/100)	Pneumonie, mélanome malin, thrombopénie, humeur dépressive, crise épileptique, œdème maculaire, nausées, diminution du taux de neutrophiles
Rare (\geq 1/10 000, < 1/1 000)	Lymphome, carcinome spino-cellulaire, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible inversion de l'onde t
Très rare (< 1/10 000)	Sarcome de kaposi
Fréquence indéterminée	Leucoencéphalopathie multifocale progressive, infections à cryptocoque, carcinome à cellules de Merkel, anémie hémolytique auto-immune, œdème périphérique, réaction d'hypersensibilité y compris éruption cutanée, urticaire et angio-œdème à l'initiation du traitement, exacerbation sévère de la maladie après l'arrêt du fingolimod, insuffisance hépatique aiguë.

Figure 53 : Tableau résumant les effets indésirables rencontrés avec le fingolimod, figure adaptée du résumé des caractéristiques du produit de Gilenya.(93).

IV. L'arrivée du tériflunomide en 2013

1. Structure et classe thérapeutique du tériflunomide

Le tériflunomide fait partie de la classe pharmacothérapeutique des immunosuppresseurs sélectifs et de code ATC : L04AA31(98)

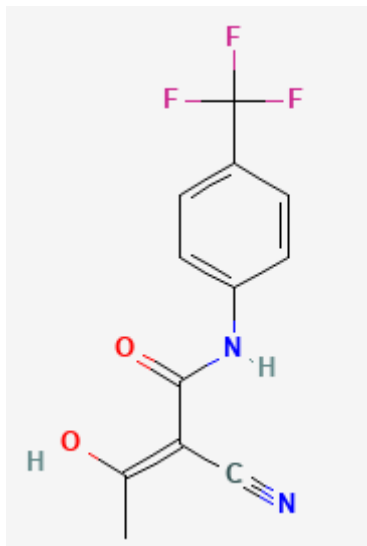


Figure 54 : Structure du Tériflunomide, figure issue de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Teriflunomide#section=3D-Conformer>(99)

2. Indication

Le Tériflunomide est indiqué dans le traitement de formes récurrentes rémittentes de sclérose en plaques chez les patients adultes et des patients enfants âgés de 10 ans et plus atteints(98).

3. Posologie

La posologie recommandée du tériflunomide est de 14 mg/jour chez les adultes. Chez les enfants âgés de plus de 10 ans la posologie dépend du poids corporel :

- Patients ayant un poids > 40 kg : 14 mg une fois par jour.
- Patients ayant un poids ≤ 40 kg : 7 mg une fois par jour(98).

4. Mécanisme d'action

Le tériflunomide est un agent immunomodulateur doté de propriétés anti-inflammatoires qui inhibe la dihydroorotate déshydrogénase (DHO-DH), une enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine.. Ainsi le tériflunomide diminue la prolifération des cellules qui ont besoin de la synthèse de novo de pyrimidine pour se multiplier. La prolifération des lymphocytes activés repose sur la synthèse de novo de la pyrimidine par le DHODH. Leur prolifération est donc inhibée par le tériflunomide. Les lymphocytes restants ne sont pas affectés par le tériflunomide. Ils s'autorenouvellent sans avoir besoin d'une synthèse de novo de la pyrimidine, car ils peuvent satisfaire leurs besoins en pyrimidine par la voie de récupération(100).

5. Essai clinique : Preuve du concept

Un essai randomisé impliquant 1088 patients atteints de sclérose en plaques, âgés de 18 à 55 ans, présentant un score EDSS de 0 à 5,5 et au moins une poussée dans l'année précédente ou au moins deux poussées dans les deux années précédentes a été mené. Les patients ont été randomisés selon un ratio 1 :1:1 entre un placebo, 7 mg de tériflunomide ou 14 mg de tériflunomide une fois par jour pendant 108 semaines. Le critère d'évaluation principal était le taux de poussée annualisé. Une poussée a été définie comme l'apparition d'un nouveau signe ou symptôme clinique, ou d'un signe ou symptôme clinique ou l'aggravation clinique d'un signe ou d'un symptôme antérieur, stable depuis au moins 30 jours et persistant pendant au moins 24 heures en l'absence de traitement. Les résultats sont les suivants(101) :

Critère primaire	Placebo (N=363)	Teriflunomide, 7mg (N=365)	Teriflunomide, 14mg (N=358)	Teriflunomide 7 mg vs placebo	Teriflunomide 14 mg vs placebo
Taux de poussée annualisée	0.54 (0.47–0.62)	0.37 (0.32–0.43)	0.37 (0.31–0.44)	<0.001	<0.001

Figure 55 : O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, Benzerdjeb H, Truffinet P, Wang L, Miller A, Freedman MS; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011 Oct 6(101)

Le tériflunomide a réduit de façon significative le taux de poussée annualisé (0,54 pour le placebo, contre 0,37 pour le tériflunomide à la dose de 7 ou 14 mg. Les proportions estimées de patients présentant une progression confirmée de l'invalidité qui s'est maintenue pendant au moins 12 semaines étaient de 27,3 %, 21,7 %, et 20,2 % avec respectivement le placebo, le tériflunomide à 7 mg, et le tériflunomide à 14 mg, ce qui représente des réductions du risque relatif, comparativement au placebo, de 23,7 % pour le tériflunomide à plus faible dose (P=0,08) et de 29,8 % pour le tériflunomide à dose plus élevée (P=0.03)(101).

6. Tolérance

L'ensemble des effets indésirables rencontrés chez les patients traités par le tériflunomide sont les suivants :

Fréquence	Type d'effets indésirables
-----------	----------------------------

Très fréquent (≥ 1/10),	Alanine aminotransférases augmentée, alopecie,
Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Augmentation des gamma-glutamyl-transférases , augmentation des aspartate aminotransférases, eruption cutanée, acné, douleur musculo- squelettique, myalgie, arthralgie, pollakiurie, ménorragie, douleur,asthénie, perte de poids, diminution des neutrophiles(et des globules blanc, augmentation de la créatine phosphokinase (cpk)
Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Infections sévères y compris les sepsis, thrombopénie légère (plaquettes <100 g/l), réactionsd'hyper-sensibilité(immédiate ou retardée), y compris l'anaphylaxie et l'angioœdème) ,dyslipédimie, hyperesthésie,névrалgie, neuropathie périphérique, pneumopathie interstitielle diffuse, stomatite, colite, atteintes unguéales, psoriasis, réactions cutanées sévères, douleur post-traumatique
Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hépatite aiguë
Fréquence indéterminée	Hépatite médicamenteuse

Figure 56 : Tableau résumant les effets indésirables rencontrés avec tériflunomide, figure adaptée du résumé des caractéristiques du produit de Aubagio.(98)

V. L'arrivée de Alemtuzumab (Lemtrada) en 2013

1. Structure et classe thérapeutique de l'alemtuzumab

L'alemtuzumab est un immunosuppresseur sélectif de code ATC L04AA34. L'alemtuzumab est un anticorps de type IgG1.L'anticorps possède un poids moléculaire approximatif de 150 kD. L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par ADN recombinant qui cible la glycoprotéine CD52. Le Lemtrada est commercialisé par le laboratoire Sanofi(102).

2. Indication

L'alemtuzumab est indiqué en monothérapie dans le traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente-récurrente (SEP-RR) des patients présentant :

- une forme très active de SEP malgré un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond
- une sclérose en plaques rémittente-récurrente sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours de l'année précédente associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente(102).

3. Posologie

La posologie de l'alemtuzumab est de 12 mg/jour administrés en perfusion intraveineuse au cours de 2 cycles initiaux de traitement et pouvant aller jusqu'à 2 cycles additionnels de traitement. Le Traitement initial de 2 cycles est le suivant :

- Premier cycle: 12 mg/jour pendant 5 jours consécutifs
- Deuxième cycle: 12 mg/jour pendant 3 jours consécutifs administrés 12 mois après le premier cycle de traitement.

Deux cycles de traitement supplémentaires peuvent être administrés. Le troisième ou le quatrième cycle à 12 mg/jour pendant 3 jours peuvent être administrés au moins 12 mois après le précédent cycle.

4. Mécanisme d'action

L'alemtuzumab est un anticops humanisé qui cible la glycoprotéine CD52, un antigène exprimé à la surface des lymphocytes, des monocytes, de certaines populations de cellules dendritiques et, dans une moindre mesure, sur des cellules NK et d'autres leucocytes. L'antigène CD52 est peu ou pas présent sur les neutrophiles, les plasmocytes ou les cellules souches de la moelle osseuse. L'alemtuzumab épuise principalement les lymphocytes T et B circulants via la cytotoxicité dépendante des anticorps et la cytotoxicité dépendante du complément. La déplétion est suivie d'une repopulation lymphocytaire, qui commence en quelques semaines. Le nombre de lymphocytes B revient généralement au niveau de base 6 mois après le traitement, le nombre moyen de lymphocytes T s'approche des niveaux normaux 12 mois après le traitement. La repopulation des lymphocytes T est dû à la prolifération des lymphocytes matures qui ont échappé à la déplétion ainsi qu'à la production de nouveaux lymphocytes à partir de précurseurs dans le thymus. Cette déplétion initiale suivi d'une repopulation lymphocytaire impliquerait les mécanismes suivants :

- Modifications du nombre, des proportions et des propriétés de certaines sous-populations lymphocytaires après traitement
- Augmentation des lymphocytes T régulateurs
- Augmentation des lymphocytes T et B mémoire
- Effets transitoires sur certaines cellules de l'immunité innée (à savoir, neutrophiles, macrophages, cellules NK) (103).

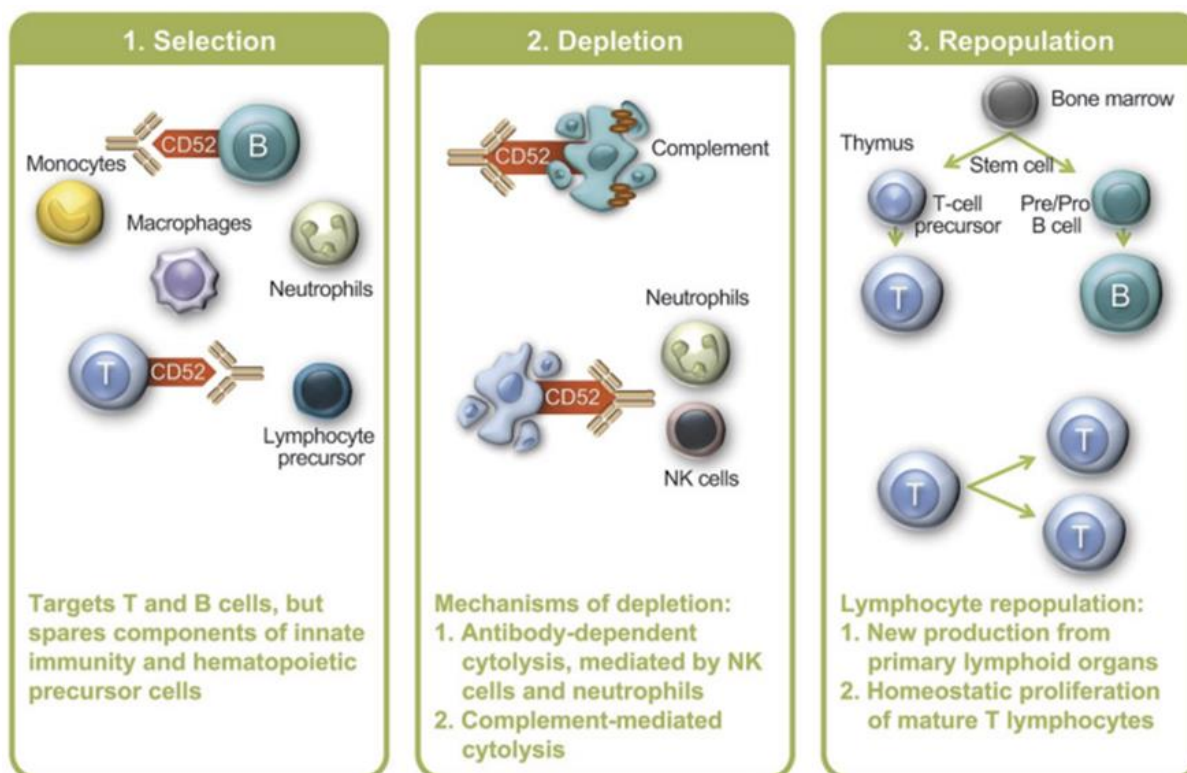


Figure 57 : Mécanisme d'action de l'alemtuzumab, figure issue Havrdova E & al Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015 Jan;8(103)

5. Essai clinique preuve du concept

Dans cet essai de phase 3 de 2 ans, randomisé contrôlé en double aveugle, des adultes âgés de 18 à 55 ans atteints d'une sclérose en plaques récurrente-rémittente et au moins une poussée sous interféron bêta ou glatiramère ont été inclus. Les participants éligibles ont été répartis de manière aléatoire selon un ratio 1:2:2, pour recevoir 44 µg d'interféron bêta 1a par voie sous-cutanée, 12 mg d'alemtuzumab par jour par voie intraveineuse, ou 24 mg d'alemtuzumab par voie intraveineuse par jour. L'interféron bêta 1a a été administré trois fois par semaine et l'alemtuzumab une fois par jour pendant 5 jours au début de l'étude et pendant 3 jours après 12 mois. Le groupe de 24 mg par jour a été abandonné pour faciliter le recrutement de l'étude,

mais les données sont incluses pour les évaluations de la sécurité. Les critères d'évaluation coprimaires étaient le taux de poussée et l'augmentation de l'invalidité à 6 mois. Deux cent deux patients ont été inclus dans le groupe interféron, 436 ont été inclus dans le groupe alemtuzumab 12mg. Les résultats sont les suivants :

	Interferon beta 1a (n=202)	Alemtuzumab 12 mg (n=426)	p value
Relapse			
Patients with any event	104 (53%*)	147 (35%*)	
Total number of events	201	236	
Rate ratio (95% CI)	-	0.51 (0.39 to 0.65)	<0.0001
Risk reduction	-	49.4%	
Yearly rate (95% CI)	0.52 (0.41 to 0.66)	0.26 (0.21 to 0.33)	
Relapse-free patients (95% CI)*	46.7% (39.5-53.5)	65.4% (60.7-69.7)	<0.0001
Disability			
Sustained accumulation confirmed over 6 months			
Patients	40 (20%)	54 (13%)	
Percentage of patients (95% CI)*	21.13% (15.95 to 27.68)	12.71% (9.89 to 16.27)	
Hazard ratio (95% CI)	-	0.58 (0.38 to 0.87)	
Risk reduction	-	42%	0.0084
Change in EDSS score from baseline			
Mean change (95% CI)	0.24 (0.07 to 0.41)	-0.17 (-0.29 to -0.05)	<0.0001
Sustained reduction for 6 months			
Patients	18 (9%)	92 (22%)	
Percentage of patients (95% CI)*	12.93% (8.34 to 19.77)	28.82% (24.18 to 34.13)	
Hazard ratio (95% CI)	-	2.57 (1.57 to 4.20)	0.0002
Change in mean MSFC score from baseline			
Mean (95% CI)	-0.04 (-0.10 to 0.02)	0.08 (0.04 to 0.12)	0.0021

Figure 58 : Résultat des critères primaires de l'essai clinique étudiant l'alemtuzumab, figure issue de Coles & al CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012 Nov 24(104)

Cent quatre (51%) patients dans le groupe interféron bêta 1a ont fait une poussée (201 événements) par rapport à 147 (35 %) patients du groupe alemtuzumab (236 événements, Hazard ratio 0,51 [IC95% : 0,39-0, 65] ; p<0-0001). 40 (20 %) patients du groupe interféron bêta 1a ont présenté une accumulation durable d'incapacité, contre 54 (13 %) dans le groupe alemtuzumab (p<0-0001) (hazard ratio 0-58 [95% CI 0-38-0-87] ; p=0-008), ce qui correspond à une amélioration de 42% pour le groupe alemtuzumab. L'alemtuzumab 12mg a diminué le risque d'augmentation de

l'invalidité à 6 mois. La moyenne d'invalidité a été amélioré de -0.17 point sur l'échelle EDSS par rapport au score initial et de 0, 24 point sur l'échelle EDSS pour l'interferon béta. Ainsi l'Alemtuzumab a montré un net bénéfice par rapport à l'interféro béta1a(104).

6. Tolérance

L'ensemble des effets indésirables rencontrés chez les patients traités par l'alemtuzumab sont les suivants (102):

Fréquence	Type d' effets indésirables
Très fréquent \geq 1/10),	Infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, infection herpétique, lymphopénie, leucopénie y compris neutropénie, maladie de basedow, hyperthyroïdie, hypothyroïdie, céphalées, tachycardie, bouffées vasomotrices, nausées, urticaire, éruption cutanée, prurit, rash généralisé, fièvre fatigue, frissons
fréquent (\geq 1/100, < 1/10)	Zona, infection des voies respiratoires inférieures, gastroentérite, candidose orale, candidose vulvo-vaginale, grippe, infection de l'oreille, pneumonie, infection vaginale, infection dentaire, papillome cutané, lymphadénopathie, purpura thrombopénique immunologique, thrombopénie, anémie, diminution de l'hématocrite, leucocytose, syndrome de libération des cytokines, hypersensibilité incluant l'anaphylaxie, thyroïdite autoimmune incluant thyroïdite subaiguë, goitre, anticorps anti-thyroïde positifs, insomnie, anxiété, dépression, poussée de sep, étourdissement, hypo-esthésie, paresthésies, tremblements, dysgueusie, migraine, conjonctivite, ophtalmopathie endocrine, vision trouble, vertiges, bradycardie, palpitations, hypotension, hypertension, dyspnée, toux, épistaxis, hoquet, douleur oropharyngée, asthme, douleur abdominale, vomissements, diarrhées, dyspepsie, stomatite, augmentation de l'aspartate aminotransférase (asat), augmentation de l'alanine aminotransférase, erythème, ecchymose, alopecie, hyperhidrose, acné, lésions cutanées, dermatite, myalgie, faiblesse musculaire, arthralgie, dorsalgie, extrémités douloureuses, contractures

	musculaires, cervicalgie, douleurs musculosquelettiques, protéinurie, hématurie, ménorragies, cycle menstruel irrégulier, gêne thoracique, douleur, œdèmes périphériques, asthénie, syndrome grippal, malaise, douleur au point d'injection augmentation de la créatinine sanguine, contusion, réaction liée à la perfusion
Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Onychomycose, gingivite, infection fongique cutanée, amygdalite, Sinusite aigue, cellulite, tuberculose, infection à cytomégalo virus pancytopenie, anémie hémolytique, hémophilie a acquise, sarcoïdose, appétit diminué, trouble sensoriel, hyperesthésie, céphalée de tension, encéphalite autoimmune, diplopie douleurs auriculaire, fibrillation auriculaire, sensation de gorge serrée, irritation de la gorge, pneumopathie, constipation, reflux gastroœsophagien, saignement gingival, bouche sèche, dysphagie, troubles gastrointestinaux, hématochézie, cholécystite incluant cholécystite alithiasique et cholécystite alithiasique aigue, vésicules cutanées, sueurs nocturnes, œdème du visage eczéma, vitiligo, raideurs musculaires, gêne au niveau des membres, lithiase rénale, cétonurie, néphropathies incluant maladie des anticorps antimbg, dysplasie du col utérin, aménorrhée, perte de poids, prise de poids, diminution du nombre de globules rouges, tests bactériens positifs, hyperglycémie, augmentation du volume moyen des cellules
Rare ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1 000)	Lymphohistiocytose hémophagocytaire (lhh), purpura thrombotique thrombocytopénique (ptt)
Fréquence indéterminée	Listeriose/méningite à listeria, infection au virus d'epstein-barr (ebv) accidents vasculaires hémorragique, dissections artérielles cervicocéphaliques, ischémie myocardique, infarctus du myocarde, hémorragie alvéolaire pulmonaire, hépatite autoimmune, hépatites ; maladie de still de l'adulte (msa)

Figure 59 : tableau des effets indésirables rencontrés avec l'alemtuzumab, tableau adapté du résumé des caractéristiques du produit de Lemtrada(102).

VI. L'arrivée du diméthylfumarate en 2014 :

1. Structure et classe thérapeutique du diméthylfumarate

Le diméthylfumarate est un immunosuppresseur de code ATC L04AX07. Le diméthylfumarate est commercialisé sous le nom de Tecfidera par le laboratoire Biogen. Sa Structure est la suivante(105) :

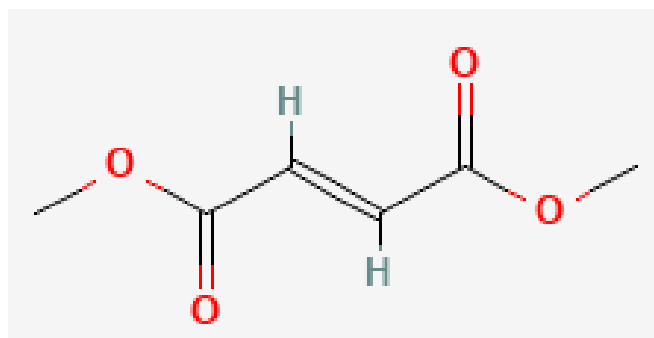


Figure 60 : Structure du diméthylfumarate, figure issue de [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dimethyl-fumarate#section=Structures\(106\)](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dimethyl-fumarate#section=Structures(106))

2. Indication

Le Tecfidera est indiqué dans le traitement des adultes et des enfants âgés de 13 ans et plus atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente (SEP-RR)(105).

3. Posologie

. Le diméthylfumarate est présent sur le marché sous formes de gélules gastro-résistante dosées respectivement à 120mg et 240mg. La dose de départ est de 120 mg deux fois par jour. La dose doit être ensuite augmentée à 240 mg deux fois par jour après 7 jours de traitement. Une réduction de dose à 120 mg deux fois par jour peut être envisagée pour réduire les effets indésirables tel que les effets indésirables gastro intestinaux et les bouffées congestives tout en revenant à la dose de 240 mg le mois suivant(105)

4. Mécanisme d'action

Le mécanisme par lequel le diméthyl fumarate exerce ses effets thérapeutiques chez les patients atteints de SEP n'est pas entièrement connu. Les études précliniques indiquent que les réponses pharmacodynamiques au diméthyl fumarate semblent être principalement médiées par l'activation de la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2 (erythroid-derived 2-like 2). Il a été montré chez des patients que le diméthyl fumarate augmente l'expression des gènes antioxydants NRF2- dépendants.

Dans le SNC, le DMF et ses métabolites sont des activateurs de la voie intracellulaire dépendante de Nrf2, qui protège les neurones du stress oxydatif. Le NRF2 se transloque du cytoplasme vers le noyau pour augmenter la transcription des gènes codant pour les enzymes antioxydantes, notamment l'hème oxygénase-1 (HO-1), la NAD(P)H, la quinone déshydrogénase 1 (NQO1), la GSTP1 (autres glutathion-S-transférase), la superoxyde dismutase-2 (SOD2), la Sulfiredoxine-1 (SRXN1), ferritine chaîne lourde 1 (FTH1).

Les patients atteints de SEP traités par le DMF présentent une réduction des cellules T CD8+ et, dans une moindre mesure T CD4+, ainsi qu'une diminution du nombre de cellules B CD19+. L'analyse des sous-ensembles révèle que le nombre total de cellules mémoires B et T diminue tandis que le nombre de cellules T naïves augmente. Les sous-ensembles d'auxiliaires T pro-inflammatoires Th1 et Th17 diminuent déplaçant l'équilibre vers des sous-ensembles Th2, T-régulateurs et B-régulateurs plus anti-inflammatoires(107).

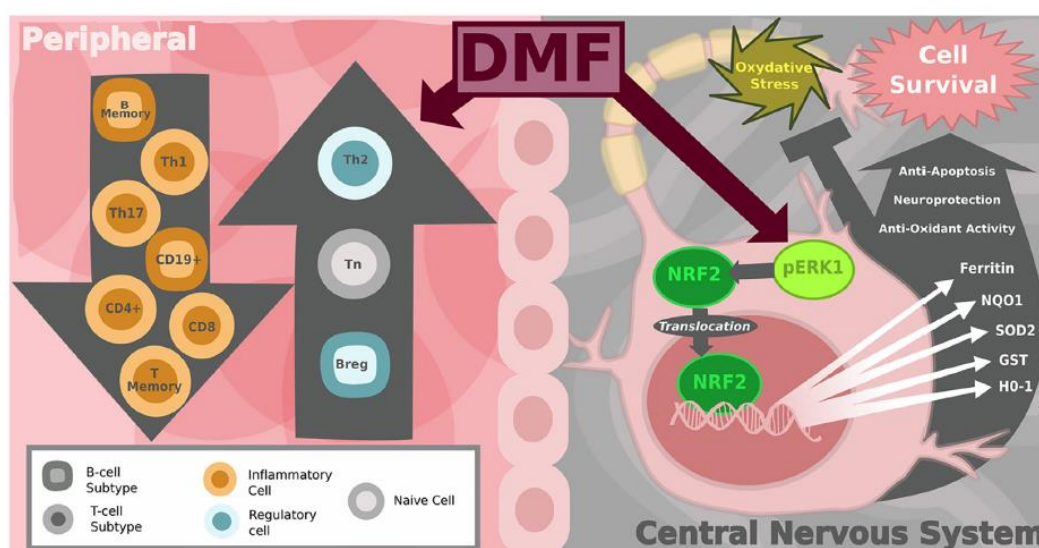


Figure 61 : schéma du mécanisme d'action supposé du demethylfumarate, figure adapté de Mills EA & al Understanding of the Mechanism of Action for Dimethyl Fumarate in the Treatment of Multiple Sclerosis. Front Neurol. 2018 Jan 23(107)

5. Preuve du concept :

Dans cette étude randomisée de phase 3, l'efficacité et la sécurité du diméthylfumarate ont été évaluées pour une dose de 240 mg deux ou trois fois par jour, par rapport à un placebo chez les patients atteints de sclérose en plaques. Les patients de 200 sites de 28 pays ont été randomisés dans un rapport de 1:1:1:1 pour recevoir respectivement un placebo, du diméthylfumarate à la dose de 240 mg deux

fois par jour, du dimethylfumarate à la dose de 240 mg trois fois par jour, des injections sous-cutanées quotidiennes de 20 mg d'acétate de glatiramère pendant 96 semaines. Cependant l'étude n'a pas été construite dans le but d'évaluer la supériorité ou la non-infériorité du diméthylfumarate par rapport à l'acétate de glatiramère. Le critère d'évaluation principal était le taux de poussée annualisé sur une période de 2 ans. Le principal critère d'efficacité était le taux de poussée annualisé à 2 ans, sur la base des données de l'étude. Les résultats sont les suivants :

End Point	Placebo (N=363)	Twice-Daily BG-12 (N=359)	Thrice-Daily BG-12 (N=345)	Glatiramer Acetate (N=350)
Annualized relapse rate at 2 yr†				
Rate (95% CI)	0.40 (0.33–0.49)	0.22 (0.18–0.28)	0.20 (0.16–0.25)	0.29 (0.23–0.35)
Percentage reduction vs. placebo (95% CI)		44.0 (26.0–57.7)‡	50.5 (33.8–63.1)‡	28.6 (6.9–45.2)§
Time to first confirmed relapse, 25th percentile — wk¶	30	72	NA	57
Estimated proportion of patients with a relapse at 2 yr				
Proportion — %¶	41	29	24	32
Hazard ratio vs. placebo (95% CI)**		0.66 (0.51–0.86)††	0.55 (0.42–0.73)‡	0.71 (0.55–0.92)††

Figure 62: Résultat du critère primaire de l'essai Clinique étudiant le dimethyl fumarate, figure issue de Fox RJ, & al CONFIRM Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2012 Sep 20;(108)

La fréquence des poussées de la sclérose en plaques a été significativement réduite par l'administration biquotidienne et triquotidienne de dimethyl fumarate avec un taux de poussée ajusté annualisé à 2 ans de 0,22 et de 0,20, respectivement, ce qui représente des réductions par rapport au placebo (taux de poussée annualisé, 0,40) de 44 % et 51 %. L'acétate de glatiramère a également réduit le taux de poussée annualisé (0,29 ; réduction relative de 29 % par rapport au placebo). Comparativement au placebo, le dimethylfumarate à deux prises quotidiennes et à trois prises quotidiennes et l'acétate de glatiramère ont significativement réduit le risque de poussée, de 34 % (P = 0,002), 45 % (P<0,001) et 29 % (P = 0,01)(108).

6. Tolérance

L'ensemble des effets indésirables rencontrés chez les patients traités par le dimethylfumarate sont les suivants :

Fréquence	Type d'effets indésirables
Très fréquent ≥ 1/10),	Bouffées congestives, diarrhées, nausées, douleurs abdominales hautes, douleur abdominales, présence de cétones dans les urines,

fréquent (\geq 1/100, < 1/10)	Gastro-entérite, lymphopénie, leucopénie, thrombocytopénie, sensation de brûlures, bouffées de chaleur, vomissements, dyspepsie, gastrite, troubles gastro intestinaux, augmentation de l'aspartate, augmentation de l'alanine aminotransférase, prurit, rash, érythème aloplécie, protéinurie, sensation de chaleur, présence d'albumine dans les urines, diminution du nombre de globules blancs
Peu fréquent (\geq 1/1 000, < 1/100)	Hypersensibilité,
Fréquence indéterminée	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (lemp), zona, anaphylaxie, dyspnée, hypoxie, hypotension, angioedème, rhinorrhée, atteinte hépatique médicamenteuse.

Figure 63 : tableau des effets indésirables rencontrés avec le diméthylfumarate, tableau adapté du résumé des caractéristiques du produit de Tecfidéra (105)

VII. L'arrivée de la cladribine en 2017 :

1. Structure et classe thérapeutique

La Cladribine est un immunosuppresseur sélectif et de Code ATC : L04AA40. La cladribine est commercialisée sous le nom de Mavenclad par le laboratoire Merck Kga. Sa structure est la suivante(109) :

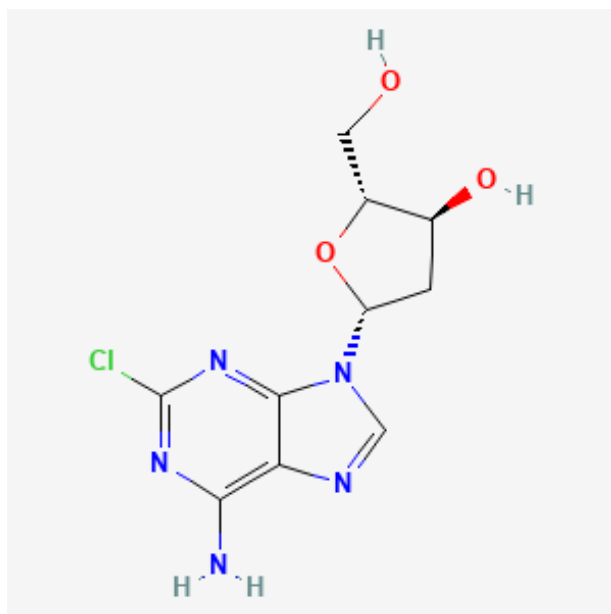


Figure 64 : Structure de la cladribine, figure issue de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cladribine#section=2D-Structure>(110)

2. Indication.

La Cladribine est indiquée chez les adultes dans le traitement des formes très actives de sclérose en plaques récurrente définies par des paramètres cliniques ou l'imagerie(109).

3. Posologie

La dose recommandée est de 3,5 mg/kg sur 2 ans. Le schéma d'administration se fait sous la forme d'un cycle de traitement de 1,75 mg/kg par an composé de 2 semaines de traitement, une semaine au début du premier mois et une semaine au début du deuxième mois de la même année. Chaque semaine de traitement est composée de 4 ou 5 jours. Le patient reçoit 10 mg ou 20 mg en une prise unique chaque jour. Après la fin des 2 cycles, aucun traitement supplémentaire par cladribine ne sera nécessaire au cours de la troisième et quatrième année.

4. Mécanisme d'action

La cladribine (2-chlorodésoxyadénosine, 2-CdA) est un analogue synthétique chloré de la désoxyadénosine. La cladribine est absorbée par les cellules via des protéines transporteuses de nucléosides spécifiques et subit une phosphorylation par la désoxycytidine kinase (DCK) pour produire le mononucléotide 2-chlorodésoxyadénosine 5-monophosphate (2-CdAMP). Des étapes de phosphorylation ultérieures produisent la 2-chlorodésoxyadénosine 5-triphosphate (2-CdATP), qui est le composé actif. La plupart des cellules contiennent des 5-nucléotidases (5-NT), qui équilibrent l'activité de la DCK et empêchent l'accumulation de 2-CdATP. Les données issues des études de profilage de l'ARN messager de la DCK montrent que les niveaux de DCK et le rapport entre DCK et 5-NT sont élevés dans les cellules T (CD4+ et CD8+), les cellules B et les cellules dendritiques, mais sont très faibles dans de nombreux types de cellules non hématologiques. Les lymphocytes ont un ratio intracellulaire élevé de DCK par rapport aux 5-NT par rapport à d'autres types de cellules. Cela les rend particulièrement sensibles à l'accumulation de 2-CdATP. L'accumulation intracellulaire de 2-CdATP entraîne l'incorporation de 2-CdATP dans l'ADN cellulaire, ce qui modifie la structure en double chaîne, et entraîne un échec de la réparation et de la synthèse de l'ADN, ce qui entraîne la mort cellulaire.

Le 2-CdATP accumulé entraîne également la mort cellulaire par l'inhibition d'enzymes clés impliquées dans la synthèse et la réparation de l'ADN et de l'ARN, notamment l'ADN polymérase et la ribonucléotide réductase. Jusqu'à récemment, il était largement admis que la mort cellulaire induite par la cladribine se produisait par apoptose. Cependant, plusieurs études semblent suggérer d'autres mécanismes de mort cellulaire tels que l'autophagie. Cela conduit à des réductions de lymphocytes T CD4+ et CD8+, des lymphocytes B CD19+ et des cellules NK CD16+/CD56+(111).

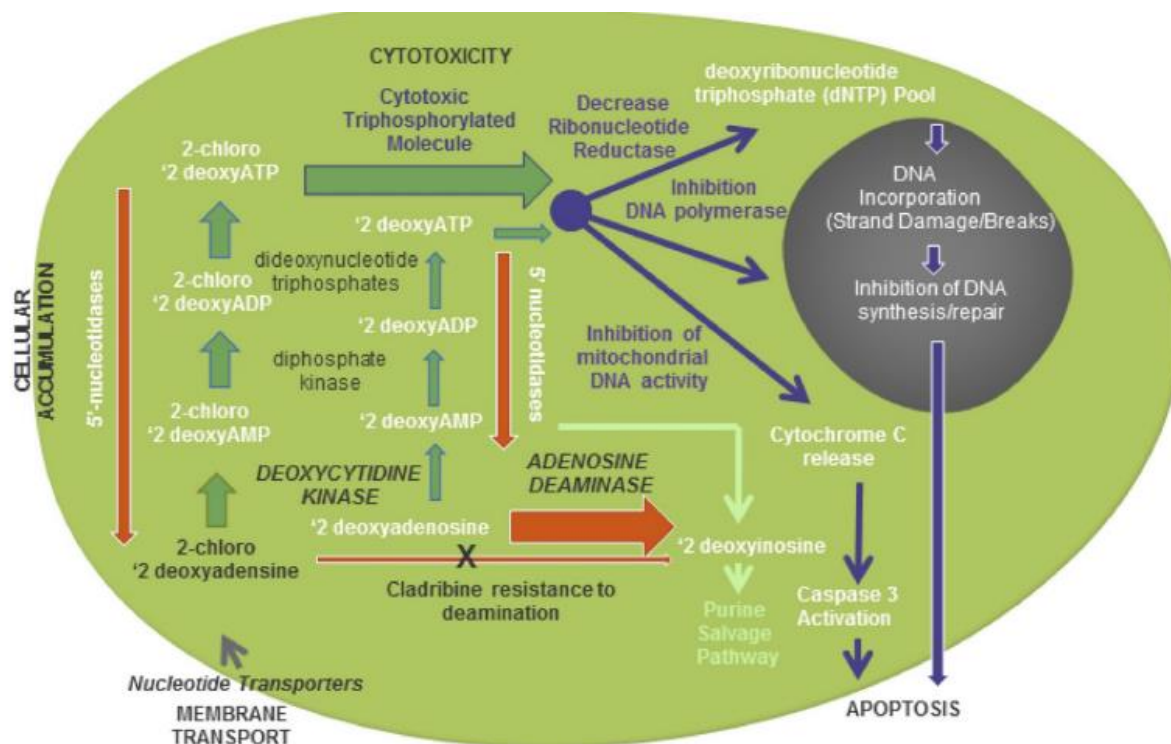


Figure 65 : schéma du mécanisme d'action de la cladribine, figure adapté de Baker D & Al. Potential mechanisms of action related to the efficacy and safety of cladribine. Mult Scler Relat Disord. 2019 May;30:(111)

5. Preuve du concept

L'efficacité de la Cladribine a été évalué dans une étude phase 3, nommé clarity, randomisée en double aveugle versus placebo et menée sur 1326 patients atteint de Sclérose en plaques récurrente rémittente. Les patients ont été réparti selon un ratio 1 :1 :1. 437 patients ont reçu un placebo, 433 ont reçu une dose de 3,5mg/kg et 456 une dose de 5,25mg/kg pendant les 96 semaines de l'étude avec deux cycles de traitement. Le critère primaire de l'étude était le taux de poussée à 96 semaines. Les résultats sont les suivants :

End Point	Placebo (N= 437)	Cladribine	
		3.5 mg/kg (N= 433)	5.25 mg/kg (N= 456)
Relapse rate (primary end point)			
Annualized relapse rate (95% CI)	0.33 (0.29–0.38)	0.14 (0.12–0.17)	0.15 (0.12–0.17)
Relative reduction in annualized relapse rate for cladribine vs. placebo — %†		57.6	54.5
P value‡		<0.001	<0.001

Figure 66: Résultat du critère primaire de l'étude clinique étudiant la cladribine, figure issue de Giovannoni G & al CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010 Feb(112)

Le taux de poussée à 96 semaines était significativement réduit dans les groupes cladribine par rapport aux groupe placebo. Le taux de poussée anualisée était de 0,33 dans le groupe placebo, 0,14 dans le groupe cladribine à 3,5mg/kg et 0,15 dans le groupe cladribine 5,25mg/kg Cela correspond à une réduction relative de taux de poussée de 57,6% pour le groupe cladribine à 3,5mg/kg et 54,5% pour le groupe cladribine 5,25mg/kg(112).

6. Tolérance générale

Des effets indésirables ont été rapporté chez les patients sous cladribine. Les deux effets indésirables notables sont les lymphopénies présentes chez 26 % des patients et les zonas présents chez 3% des patients. Le risque de zona est plus élevé lorsque les patients présentent une lymphopénie de grade 3 ou 4. Des cas de pharmacovigilance d'affections malignes chez les patients traités avec une dose de 3,5 mg/kg de cladribine ont été rapportés. Des cas hypersensibilité ont aussi été rapportés. L'ensemble des effets indésirables rapportés sont les suivants (109):

Fréquence	Type d'effets indésirables
Très fréquent $\geq 1/10$),	Lymphopénie,
Fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10)	Herpès buccal, zona touchant un dermatome, baisse du nombre de polynucléaires neutrophiles, réactions d'hypersensibilité (telles que prurit, urticaire, éruption cutanée et de rares cas d'angio-œdème) éruption cutanée, alopecie

Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Atteintes hépatiques
Très rare ($< 1/10000$)	Tuberculose

Figure 67 : tableau des effets indésirables rencontrés avec la cladribine, tableau adapté du résumé des caractéristiques du produit de Mavenclad

VIII. L'arrivée de l'ocrelizumab en 2018 :

1. Structure et classe thérapeutique

Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé. Cet anticorps cible les lymphocytes B exprimant le CD20. Il fait partie de la classe thérapeutique des immunosuppresseurs sélectifs et son code ATC est le L04AA36(113). L'ocrelizumab est commercialisé sous le nom d'ocrevus par le laboratoire Roche.

2. Indication

L'ocrelizumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente(113).

L'ocrelizumab est aussi indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive à un stade précoce en terme de durée de la maladie et de niveau du handicap, associé à des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire(113).

3. Posologie

L'ocrelizumab se présente sous forme d'une solution à diluer pour perfusion. Chaque flacon contient 300 mg d'ocrelizumab. La dose initiale est de 600 mg. Elle est administrée en deux perfusions intraveineuses de 300 mg séparément. Deux semaines plus tard une seconde perfusion de 300 mg sera administrée. Les doses suivantes d'ocrelizumab sont administrées en perfusion intraveineuse unique de 600 mg tous les 6 mois et un intervalle minimal de 5 mois doit être respecté. Avant l'administration d'ocrelizumab, les patients doivent recevoir 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse environ 30 minutes avant chaque perfusion et un antihistaminique 30 à 60 minutes avant chaque perfusion d'ocrelizumab. Un anti pyrétiq ue peut aussi être envisagé 30 à 60 minutes avant chaque perfusion d'ocrelizumab. Cette prémédication a pour but de limiter les réactions associées à la perfusion(113).

4. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de l'ocrelizumab n'est pas totalement élucidé. L'Ocrelizumab cible sélectivement les lymphocytes B exprimant l'antigène CD20. Celui-ci est présent sur la surface des lymphocytes pré-B, les lymphocytes B matures et les lymphocytes B mémoires. Il n'est pas exprimé à la surface des cellules souches lymphoïdes et des plasmocytes. Après liaison à la surface cellulaire, l'ocrelizumab entraîne une déplétion sélective des lymphocytes B CD20 par phagocytose cellulaire dépendante des anticorps, par cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et par cytotoxicité dépendante du complément. L'ocrelizumab entraîne donc une immunomodulation par réduction du nombre de lymphocytes B CD20(114).

OCREVUS targets CD20-expressing B cells

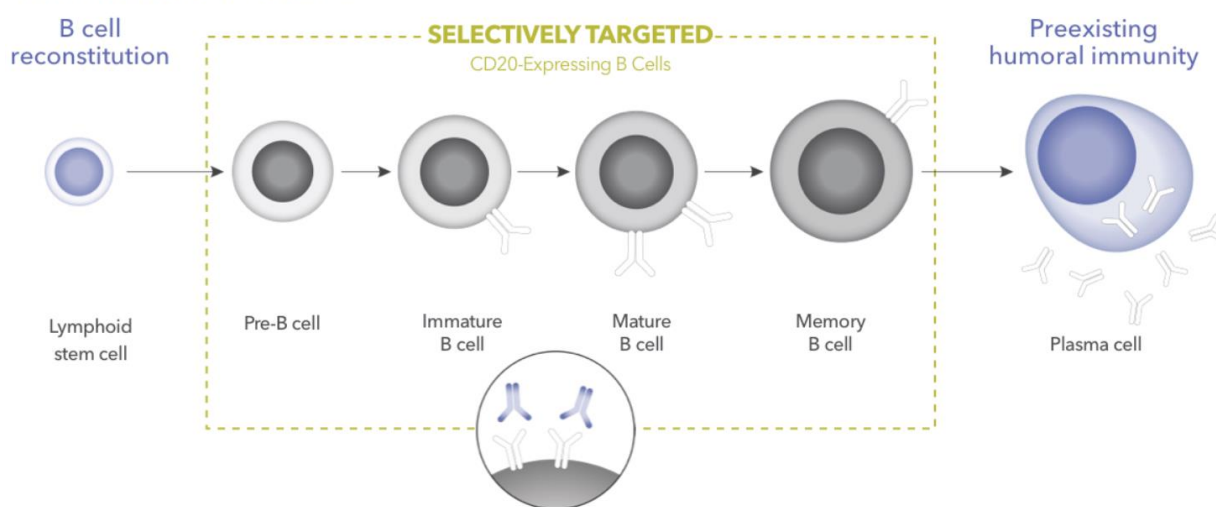


Figure 68: mécanisme de l'ocrelizumab, figure issue de <https://www.ocrevus-hcp.com/about/moa.html>(115)

5. Preuve du concept

L'ocrelizumab est indiqué dans la SEP récurrente pour laquelle deux études ont été réalisées. Dans deux essais cliniques de phase 3 identiques, études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus interféra bêta1a, 821 et 835 patients atteints de sclérose en plaques récurrente ont été inclus pour recevoir soit de l'ocrelizumab par voie intraveineuse à la dose de 600 mg toutes les 24 semaines soit de l'interféron bêta-1a par voie sous-cutanée à la dose de 44 µg trois fois par semaine pendant 96 semaines. Le critère d'évaluation principal était le taux de poussée annualisé à 96 semaines. Les résultats sont les suivants :

Critères d'évaluation	Etude 1 : WA21092 (OPERA I)		Etude 2 : WA21093 (OPERA II)	
	Ocrevus 600 mg (n = 410)	IFN 44 µg (n = 411)	Ocrevus 600 mg (n = 417)	IFN 44 µg (n = 418)
Critères d'évaluation cliniques				
Taux annualisé de poussées (TAP) (critère principal d'évaluation)	0,156	0,292	0,155	0,290
Réduction relative	46 % ($p < 0,0001$)		47 % ($p < 0,0001$)	

Figure 69 : résultat du critère primaire des essais cliniques étudiant l'ocrelizumab, figure adaptée du résumé des caractéristiques du produit d'ocrelizumab.(113)

Le taux de poussée annualisé à 96 semaines, dans l'essai OPERA I était de 0,16 dans le groupe ocrelizumab par rapport à 0,29 dans le groupe interféron bêta-1a (différence, 0,14 poussée annualisée). Dans l'essai OPERA II, le taux de poussée annualisé était de 0,16 dans le groupe ocrelizumab, par rapport à 0,29 dans le groupe interféron bêta-1a (différence 0,14 poussée annualisée). Ces résultats indiquent une réduction relative de 46% avec l'ocrelizumab dans l'essai OPERA I et une réduction relative de 47 % avec l'ocrelizumab dans l'essai OPERA II ($P < 0,0001$ pour les deux essais)(116).

Une étude a aussi été réalisé dans SEP primaire progressive. Dans cet essai de phase 3, 732 patients atteints de sclérose en plaques progressive primaire dans un rapport 2:1 ont été randomisés pour recevoir soit de l'ocrelizumab par voie intraveineuse (600 mg) soit un placebo toutes les 24 semaines pendant au moins 120 semaines et jusqu'à ce qu'un nombre préspecifié d'événements confirmés de progression de l'invalidité soit survenu. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients dont la progression de l'invalidité était confirmée à 12 semaines. Les résultats sont les suivants :

Critère principal	Ocrelizumab (N=488)(%)	placebo (N=244) (%)	Hazard Ratio (IC95%)	P Value
Proportion de patients avec une progression du handicap confirmée à 12 semaines Définie comme une augmentation $\geq 1,0$ point du score EDSS	160/487 (32.9)	96/244(39.3)	0.76 (0.59 à 0.98)	0.03

Figure 70: résultat du critère primaire de l'essais clinique étudiant l'ocrelizumab, figure adaptée du résumé des caractéristiques du produit d'Ocrevus(113)

Le pourcentage de patients présentant une progression de l'invalidité confirmée à 12 semaines (critère d'évaluation principal) était de 32,9% avec l'ocrelizumab contre 39,3% avec le placebo (hazard ratio, 0,76 ; intervalle de confiance [IC] à 95%, 0,59 à 0,98 ; réduction du risque relatif, 24 % ; P=0,03)(117).

6. Tolérance générale

L'ensemble des effets indésirables rencontrés chez les patients traités par l'ocrelizumab sont résumés dans le tableau suivant (113):

Fréquence	Type d'effets indésirables
Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, grippe, diminution du taux sanguin d'immunoglobulines, réactions associées à la perfusion,
Fréquent	Sinusite, bronchite, herpès buccal, gastroentérite, infection des voies respiratoires, infection virale, zona, conjonctivite, cellulite, toux, catarrhe diminution du taux sanguin d'immunoglobulines g, neutropénie
Fréquence indéterminée	Neutropénie tardive

Figure 71 : tableau des effets indésirables rencontrés avec l'ocrelizumab, tableau adapté du résumé des caractéristiques du produit d'OCREVUS(113)

IX. Conclusion

Ainsi entre 2003 et 2018, sept médicaments « first in class » sont venues compléter les solutions thérapeutiques déjà existantes. Ces nouveaux traitements ont pu réduire les taux de poussées dans la sclérose en plaques récurrente rémittente. Par ailleurs, certains de ces traitements autorisent une prise par voie orale qui est bien moins contraignante que la voie parentérale. Cependant il n'y a eu que très peu de progrès thérapeutique dans la SEP primaire progressive, seul l'ocrevus ayant une AMM dans cette indication. Enfin une absence de progrès thérapeutique est à constater dans la SEP secondairement progressive seule l'interféron Interféron β -1b ayant une AMM dans cette indication.

Quatrième sous partie : L'arrivée de médicaments dit « Me-Too » entre 2020-2021

Entre 2020 et 2021, quatre médicaments venant compléter une classe thérapeutique, médicaments dit « me-too », obtiennent des AMM dans la SEP récurrente rémittente et un médicament, le siponimod dans la SEP secondairement progressive.

I. Siponimod (Mayzent) autorisé le 13 janvier 2020

1. Structure et classe thérapeutique

Le siponimod est un immunosuppresseur sélectif de Code ATC : L04AA42. Il s'agit d'un modulateur des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P). Le siponimod est commercialisé par le laboratoire Roche sous le nom de Mayzent. Il fait partie de la même classe thérapeutique que le fingolimod. Sa structure est la suivante(64) :

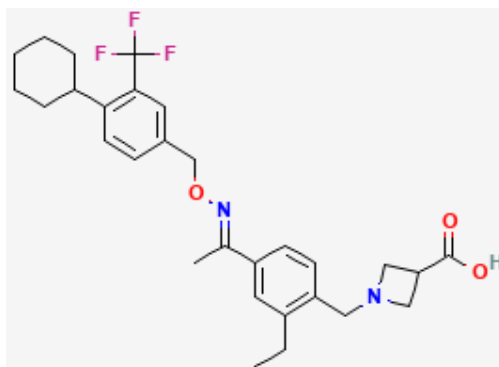


Figure 72 : Structure du Siponimod, figure issue de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Siponimod#section=2D-Structure>(118)

2. Indication

Le siponimod est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme secondairement progressive active telle que définie par des poussées ou des données d'imagerie caractéristiques d'une activité inflammatoire(64).

3. Posologie

Le Siponimod est disponible sous forme de comprimés. L'initiation du traitement doit se faire avec un conditionnement de titration contenant des comprimés pour 5 jours. Le traitement débute avec la prise d'une dose quotidienne de 0,25 mg le

1^{er} et le 2^{ème} jour, 0,5 mg le 3^{ème} jour, 0,75 mg le 4^{ème} jour, 1,25 mg le 5^{ème} jour, pour ensuite atteindre la dose d'entretien au 6^{ème} jour. Les patients présentant le génotype CYP2C9*2*3 ou *1*3 prendront une dose d'entretien à 1 mg et les patients présentant les autres génotypes du CYP2C9 prendront une dose d'entretien de 2 mg.

4. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du siponimod est similaire au fingolimod. Le siponimod est un modulateur des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P). Le siponimod se lie sélectivement à deux des cinq récepteurs à la sphingosine-1-phosphate, le S1P1 et le S1P5. En agissant comme antagoniste sur les récepteurs S1P1 sur les lymphocytes, le siponimod entraîne une rétention des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques(64).

5. Preuve du concept

L'étude Expand est une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir le siponimod 2 mg une fois par jour ou un placebo Dans cette étude, 1651 patients ont été randomisés pour recevoir le siponimod 2 mg (N = 1105) ou un placebo (N = 546). Le critère d'évaluation principal de l'étude était la durée écoulée jusqu'à la survenue d'une progression du handicap confirmée à 3 mois, déterminée par une augmentation d'au moins 1 point par rapport à l'inclusion pour les patients présentant un score EDSS initial de 3 à 5 et une augmentation de 0,5 point pour les patients ayant un score EDSS initial de 5,5 ou plus . Les résultats sont les suivants :

Critère principal	Siponimod 2 mg (n = 1 099)	Placebo (n = 546)	Hazard ratio (IC 95%)	P value
Proportion de patients présentant une progression du handicap confirmée à 3 mois	288/1096 (26%)	173/545 (32%)	0.79 (0.65 to 0.95)	0.013

Figure 73 : Résultat du critère primaire de l'essai clinique étudiant le Siponimod. Figure adaptée de Giovannoni & al . Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet. 2018 Mar 31(119)

Le critère principal de l'étude a été atteint. Deux cent quatre-vingt huit (26%) des 1096 patients dans le groupe siponimod ont présenté une progression de la maladie et 173 (32 %) sur 545 dans le groupe placebo ont présenté une progression

de la maladie (rapport des risques [RR] 0-79, IC 95% 0-65-0-95 ; réduction du risque 21% ; p=0-013)(119).

6. Tolérance

Le Siponimod présente des effets indésirables. Le tableau ci-dessous présente les différents effets indésirables rapportés chez les patients traités par Siponimod(64) :

Fréquence	Type d'effets Indésirables
Fréquent	Zona, nævus mélanocytaire carcinome basocellulaire, lymphopénie sensation vertigineuse crise épileptique tremblements, œdème maculaire, bradycardie bloc auriculo-ventriculaire nausées diarrhée, douleurs des extrémités, œdème périphérique asthénie, diminution des paramètres fonctionnels respiratoires
Très Fréquent	Céphalées, hypertension, élévation des paramètres biologiques hépatiques

Figure 74 : tableau des effets indésirables rencontrés avec le siponimod, tableau adapté du résumé des caractéristiques du produit de MAYZENT.(64)

II. L'arrivée de ZEPOSIA (Ozanimod) le 20 mai 2020

1. Structure et classe thérapeutique

L'ozanimod est un immunosuppresseur sélectif de code ATCL04AA38. L'ozanimod est commercialisé par le laboratoire Novartis sous le nom de Zeposia. Sa structure est la suivante :

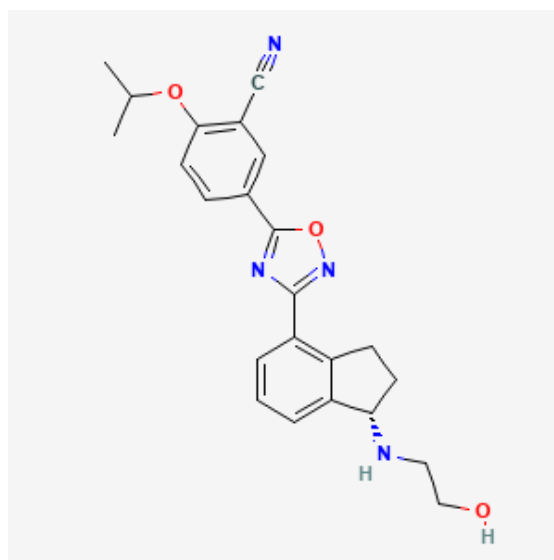


Figure 75 : structure de l'ozanimod, figure issue de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ozanimod>(120)

2. Indication

L'ozanimod est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) telle que définie par des paramètres cliniques ou d'imagerie(121).

3. Posologie

L'ozanimod est disponible sous forme de gélules. L'ozanimod doit être initié selon le schéma posologique décrit dans ce tableau. Ensuite la dose recommandée est de 0,92 mg/ jour

Jours 1 à 4	0,23 mg une fois par jour
Jours 5 à 7	0,46 mg une fois par jour
A partir du jour 8	0,92 mg une fois par jour

Figure 76 : schéma posologique de l'ozanimod, tableau adapté du résumé des caractéristiques du produit de ZEPOSIA(121)

4. Mécanisme d'action

L'ozanimod est un modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate (S1P) qui se lie au S1P1 et S1P5. Son mécanisme d'action est similaire au fingolimod.. En agissant comme antagoniste au récepteur S1P1 et S1P5, l'ozanimod entrainerait une rétention des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques. (121).

5. Preuve du concept

L'ozanimod a été évalué dans l'étude SUNBEAM, une étude clinique multicentrique randomisée en double aveugle contrôlée versus interféron bêta 1a. Les patients étaient randomisées selon un ratio 1:1:1 entre ozanimod 1.0 mg, ozanimod 0.5 mg, ou interféron bêta-1a. En tout 1346 patients ont été randomisés, 447 participants ont été assignés aléatoirement à l'ozanimod 1.0 mg, 451 à l'ozanimod 0.5 mg, et 448 à l'interféron bêta-1a. Le critère d'évaluation principal était le taux annualisé de poussées. Les résultats sont les suivants :

	Interferon beta-1a group (n=448)	Ozanimod 0.5 mg group (n=451)			Ozanimod 1.0 mg group (n=447)		
		Absolute value	Rate ratio vs interferon beta-1a*	p value	Absolute value	Rate ratio vs interferon beta-1a*	p value
Primary endpoint							
Adjusted ARR through month 12	0.35 (0.28 to 0.44)	0.24 (0.19 to 0.31)	0.69 (0.55 to 0.86)	0.0013	0.18 (0.14 to 0.24)	0.52 (0.41 to 0.66)	<0.0001

Figure 77 : Résultat du critère primaire de l'essai clinique étudiant l'ozanimod, figure issue de Comi G & al SUNBEAM Study Investigators. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2019 Nov;18(122)

Le critère primaire a été atteint. Le taux annualisé de poussées était de 0.18 (IC 95 % 0-14-0-24) pour ozanimod 1.0 mg, 0.24 (0.19-0.31) pour ozanimod 0.5 mg et 0.35 (0.28-0.44) pour l'interféron bêta-1a. Le rapport d'incidence était de 0.52 (0.41-0.66) avec ozanimod 1. 0 mg (p<0-0001) et 0.69 (0.55-0.86) avec l'ozanimod 0.5 mg (p=0-0013)(122).

6. Tolérance

Ozanimod présente des effets indésirables. Le tableau ci-dessous présente les différents effets indésirables rapportés chez les patients traités par ozanimod(121):

Fréquence	Type d'effets indésirables
Très fréquent	Rhinopharyngite, lymphopénie
Fréquent	Pharyngite, infection respiratoire virale, infection urinaire*, zona, herpès simplex céphalées hypertension, hypotension orthostatique oedème périphérique augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la gamma-glutamyl transférase, augmentation de la bilirubinémie, exploration fonctionnelle respiratoire anormale
Peu fréquent	Hypersensibilité (y compris rash et urticaire*) œdème maculaire**
Rare	leuco encéphalopathie multifocale progressive

Figure 78 : tableau des effets indésirables rencontrés avec le ozanimod, tableau adapté du résumé des caractéristiques du produit de ZEPOSIA.(121)

III. L'arrivée de l'ofatumumab (kesimpta) : le 26 Août 2020

1. Structure et classe thérapeutique

L'ofatumumab est un immunosuppresseur sélectif et de Code ATC L04AA52, il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 anti-CD20. Il est commercialisé sous le nom de Kesimpta par Novartis(123).

2. Indication

L'ofatumumab est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes actives de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie(123).

3. Posologie

L'ofatumumab est disponible sous forme de solution injectable en seringue préremplie et sous forme de solution injectable en stylo prérempli. La dose

d'ofatumumab est de 20 mg par injection sous-cutanée. A l'initiation du traitement, une dose initiale devra être délivrée aux semaines 0, 1 et 2. Ensuite une dose mensuelle devra être administrée à partir de la semaine 4(123).

4. Mécanisme d'action

L'ofatumumab a le même mécanisme d'action que l'ocrelizumab. L'ofatumumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 humanisé. La liaison de l'ofatumumab au CD20 induit la lyse des lymphocytes B CD20+ par cytotoxicité dépendante du complément et par cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'anticorps. La quantité de lymphocyte B CD20 est diminuée ainsi que les lymphocytes T exprimant le CD20(123).

5. Preuve du concept

L'efficacité de l'ofatumumab a été évaluée dans deux études (Asclepios 1 et Asclepios 2) clinique de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus teriflunomide, Les patients inclus dans ces études présentaient des formes récurrentes de SEP (SEP-R). Dans ces deux études deux groupes de 927 et 955 patients atteints de SEP-R ont été randomisés selon un rapport de 1 :1. Les patients recevaient soit des injections sous-cutanées d'ofatumumab 20 mg toutes les 4 semaines à partir de la semaine 4 après un schéma posologique initial de trois doses aux jours 1, 7 et 14, soit des gélules de tériflunomide 14 mg par voie orale une fois par jour. Le critère d'évaluation principal était le taux annualisé de poussées (TAP). Les résultats sont les suivants :

End Point	ASCLEPIOS I Trial			ASCLEPIOS II Trial		
	Ofatumumab (N=465)	Teriflunomide (N=462)	P Value	Ofatumumab (N=481)	Teriflunomide (N=474)	P Value
Primary end point						
Total no. of relapses	90	177		95	198	
No. of patients evaluated	454	452		469	469	
Adjusted annualized relapse rate (95% CI)	0.11 (0.09 to 0.14)	0.22 (0.18 to 0.26)		0.10 (0.08 to 0.13)	0.25 (0.21 to 0.30)	
Difference (95% CI)	-0.11 (-0.16 to -0.06)		<0.001	-0.15 (-0.20 to -0.09)		<0.001
Rate ratio (95% CI)	0.49 (0.37 to 0.65)		<0.001	0.42 (0.31 to 0.56)		<0.001

Figure 79 : résultat du critère primaire de l'essai clinique étudiant l'ofatumumab, figure adapté de Hauser SL & al; ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2020 Aug(124)

Les deux critères principaux ont été atteints. Dans l'étude ASCLEPIOS I, le taux annualisé ajusté de poussée était de 0,11 avec l'ofatumumab et de 0,22 avec le teriflunomide (différence, -0,11 ; [IC] à 95 %, -0,16 à -0,06 ; P<0,001). Les taux

correspondants dans ASCLEPIOS II étaient de 0,10 et de 0,25 (différence, -0,15 ; IC à 95 %, -0,20 à -0,09 ; $P < 0,001$)(124).

6. Tolérance

L'ofatumumab présente des effets indésirables. Le tableau ci-dessous présente les différents effets indésirables rapportés chez les patients traités par ofatumumab(123) :

Fréquence	Type d'Effets indésirables
Très Fréquent	Infections des voies respiratoires supérieures, Infections des voies urinaires, Réactions au site d'injection (locales), Réactions liées à l'injection (systémiques),
Fréquent	Herpès buccal, Déficit en immunoglobuline M sanguine

Figure 80 : tableau des effets indésirables rencontrés avec l'ofatumumab, tableau adapté du résumé des caractéristiques du produit de KESIMPTA(123)

IV. L'arrivée du ponésimod en mai 2021 :

1. Structure et classe thérapeutique

Le ponésimod appartient à la classe pharmacothérapeutique des immunosuppresseurs sélectifs de Code ATC : L04AA50. Il s'agit d'un modulateur des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate. Le ponésimod est commercialisé par le laboratoire Janssen-Cilag sous le nom de Ponvory. Sa structure est la suivante(125) :

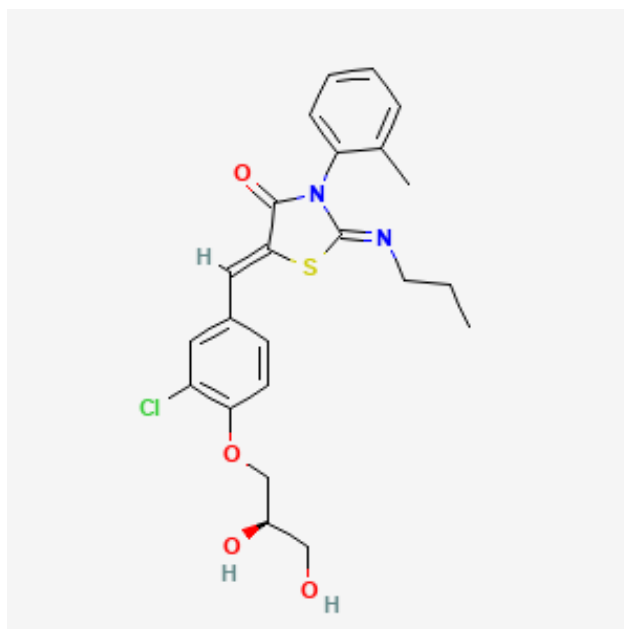


Figure 81 : Structure du Posenimod, figure issue de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ponesimod>(126)

2. Indication

Le ponésimod est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de forme active de sclérose en plaques récurrente (SEP-R) définies par des paramètres cliniques ou d'imagerie(125).

3. Posologie

Le traitement doit être débuté selon le schéma suivant :

Jour	Dose journalière
Jour 1 et 2	2 mg
Jour 3 et 4	3 mg
Jour 5 et 6	4 mg
Jour 7	5 mg
Jour 8	6 mg
Jour 9	7 mg
Jour 10	8 mg
Jour 11	9 mg
Jour 12,13 et 14	10 mg

Figure 82 : tableau du schéma posologique du Posenimod,, figure issue du résumé des caractéristiques du produit de Ponesimod

Une fois la titration de dose terminée, la dose d'entretien recommandée de Ponvory est d'un comprimé de 20 mg par voie orale une fois par jour(125).

4. Mécanisme d'action

Le ponesimod bloque la capacité des lymphocytes à sortir des ganglions lymphatiques, ce qui réduit le nombre de lymphocytes dans le sang périphérique. Le mécanisme par lequel le ponesimod exerce des effets thérapeutiques dans la sclérose en plaques peut impliquer une réduction de la migration des lymphocytes dans le système nerveux central(125).

5. Preuve de concept :

Un essai clinique multicentrique, en double aveugle, à comparaison active, randomisé de supériorité a recruté des patients, âgés de 18 à 55 ans et ayant reçu un diagnostic de sclérose en plaques selon les critères McDonald 2010 avec une évolution par poussées depuis le début, des scores EDSS (Expanded Disability Status Scale) de 0 à 5,5, et une activité récente de la maladie en clinique ou en imagerie par résonance magnétique. Les patients ont été randomisés (1:1) entre 20 mg de ponesimod ou 14 mg de teriflunomide une fois par jour et le placebo pendant 108 semaines, avec une augmentation progressive de 14 jours de la dose de ponesimod à partir de 2 mg afin d'atténuer les effets cardiaques de la première dose des

modulateurs de S1P1. Le principal critère d'évaluation était le taux de poussée annualisé. Les résultats sont les suivants :

End point from baseline to week 108	Ponesimod, 20 mg (n = 567)	Patients included in analysis, No.	Teriflunomide, 14 mg (n = 566)	Patients included in analysis, No.	RR (99% CI) or Difference, RR, or HR (95% CI)	P value
Primary end point						
Mean annualized relapse rate/y (95% CI) ^a	0.202 (0.173-0.235)	567	0.290 (0.254-0.331)	566	0.695 (0.536-0.902) ^b	<.001

Figure 83 : résultat du critère primaire de l'essai clinique étudiant le Ponesimod, figure issue de Kappos L & al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2021 May(127)

Pour 1133 patients, 567 recevant du ponesimod et 566 recevant du teriflunomide la réduction du taux de poussée annualisé pour le ponesimod vs tériflunomide était de 30,5 % (0,202 vs 0,290 ;P < 0,001) . Les résultats étant significatif, le critère primaire a donc été atteint(127).

6. Tolérance

Le ponesimod présente des effets indésirables. Le tableau ci-dessous présente les différents effets indésirables rapportés chez les patients traités par le ponesimod(125) :

Fréquence	Type d'Effets indésirables
Très Fréquent	Rhinopharyngite, infection des voies respiratoires superieures
Fréquent	Infection des voies urinaires, bronchite, grippe, rhinite, infection des voies respiratoires, infection virale des voies respiratoires, pharyngite, sinusite, infection virale, herpes, zona, laryngite, pneumonie, lymphopenie, dépression, insomnie, anxiété, étourdissements, hypoesthésie, somnolence, migraine, œdème maculaire, vertiges, hypertension, dyspnée, toux, dyspepsie, douleur, dorsale, arthralgie, douleurs dans les extrémités, entorse ligamentaire, fatigue, pyrexie, œdème périphérique, gêne thoracique, augmentation de l'aspartate aminotransferase, hypercholestérolémie, augmentation des enzymes hépatiques, augmentation de la protéine c réactive, augmentation des transaminases, augmentation du cholestérol sanguin
Peu fréquent	Bradycardie, bouche sèche, gonflement des articulations, hyperkaliémie,

Figure 84: tableau des effets indésirables rencontrés avec le ponésimod, tableau adapté du résumé des caractéristiques du produit de Ponvory.(125).

V. L'arrivée du diroximel fumarate le 15 novembre 2021

1. Structure et classe thérapeutique

Le diroximel fumarate fait partie de la classe thérapeutique des immunosuppresseurs et de code ATC L04AX09. Il commercialisé sous le nom de Vumerity par le laboratoire BIOGEN. Sa structure est la suivante :

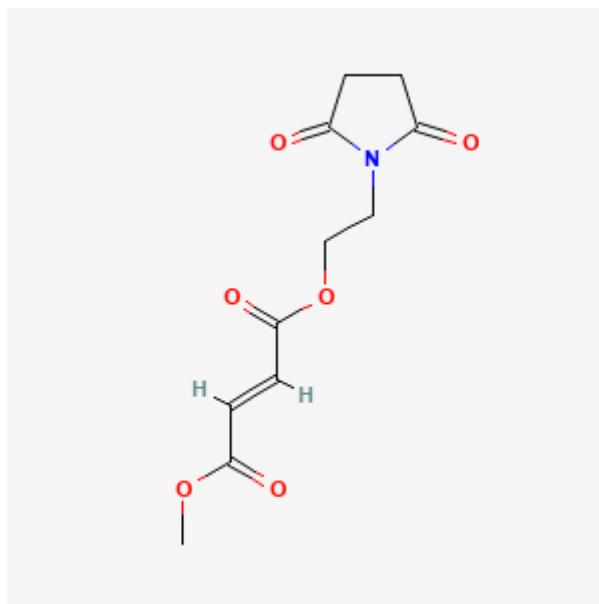


Figure 85 : structure du diroximel fumarate, figure issue de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diroximel-fumarate>(128)

2. Indication

Le diroximel fumarate est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de sclérose en plaques de forme rémittente récurrente.(129)

3. Posologie

Pendant la première semaine de traitement, la dose initiale est de 231 mg deux fois par jour. Après une semaine de traitement, la dose d'entretien recommandée est de 462 mg deux fois par jour(129).

4. Mécanisme d'action

Le diroximel fumarate est un me-too du dimethyl-fumarate. Le diroximel fumarate exerce son action pharmacologique avec son principal métabolite le monométhyl fumarate qui est le même métabolite que le dimethyl fumarate. Le mécanisme d'action est donc le même à savoir l'activation de la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2(129).

5. Preuve du concept

Le fumarate de diroximel administré par voie orale subit une hydrolyse présystémique rapide par les estérases et est principalement converti en son métabolite actif, le fumarate de monométhyle. Les données pharmacocinétiques ont été obtenues à partir de 10 études cliniques menées sur des volontaires sains, de 2 études menées sur des patients atteints de SEP et d'analyses pharmacocinétiques de population. L'évaluation pharmacocinétique a démontré que l'exposition au fumarate de monométhyle après l'administration par voie orale de 462 mg de fumarate de diroximel et de 240 mg de fumarate de diméthyle chez les adultes est bioéquivalente (129). Lors de l'étude de tolérance, l'efficacité du diroximel fumarate a aussi été étudiée. Ainsi environ 0,72 poussées ont été observées dans chaque groupe au cours des 12 derniers mois et le score EDSS moyen était de 2,70 dans le groupe diroximel fumarate et de 2,72 dans le groupe diméthyl fumarate.

6. Tolérance

Le diroximel fumarate et le diméthyl fumarate sont rapidement métabolisés par des estérases avant d'atteindre la circulation systémique pour donner le même métabolite actif. Ainsi le profil de tolérance est le même entre ces deux molécules hormis pour les effets gastro-intestinaux. Un essai a été réalisé pour étudier le profil de tolérance. EVOLVE-MS-2 était une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, en tête-à-tête, d'une durée de 5 semaines, évaluant la tolérance gastro-intestinale de DRF 462 mg par rapport à DMF 240 mg, administrés deux fois par jour chez des patients atteints de sclérose en plaques rémittente, en utilisant l'échelle individuelle des symptômes et des répercussions gastro-intestinales (IGISIS). Le critère d'évaluation principal était le nombre de jours avec un score d'intensité IGISIS ≥ 2 par rapport à l'exposition (130). Les résultats sont les suivants :

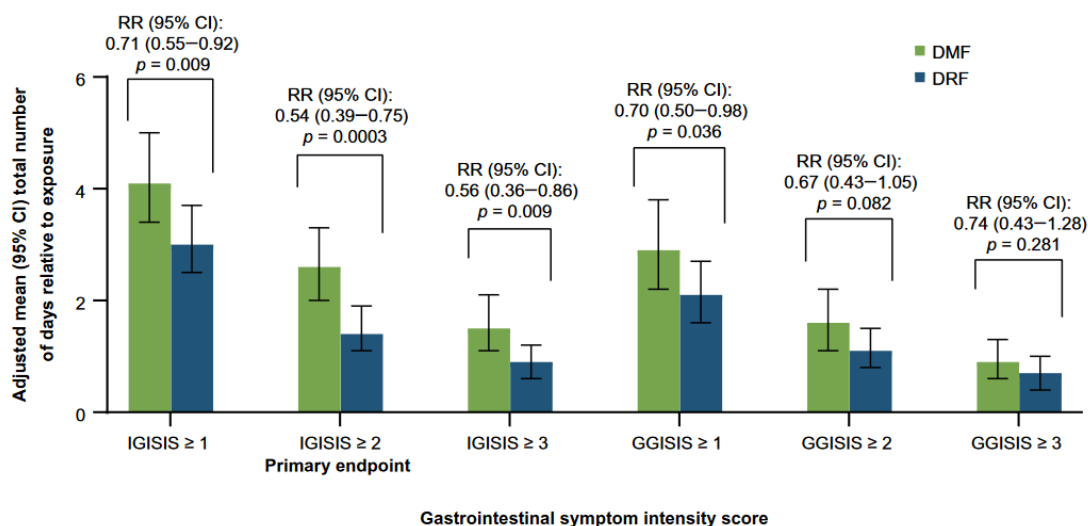


Figure 86 : Résultat du critère principal de l'étude clinique étudiant la tolérance du diroximel fumarate, figure issue de Naismith RT & al EVOLVE-MS-2 Study Group. Diroximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. CNS Drugs. 2020 Feb;(130)

Il en résulte que Les patients traités par DRF ont connu une réduction statistiquement significative (46%) du nombre de jours avec un score d'intensité des symptômes IGISIS≥2 par rapport aux patients traités par DMF (ratio de taux [intervalle de confiance à 95%] : 0.54 [0.39-0.75] ;p=0.0003). Des taux plus faibles d'effets indésirables gastro-intestinaux (incluant diarrhée, nausées, vomissements et douleurs abdominales) ont été observés avec la DRF qu'avec la DMF (34,8 % vs 49,0 %). Moins de patients ont abandonné le traitement par la DRF que par la DMF en raison d'effets indésirables (1,6 % vs 5,6 %) et d'effets indésirables gastro-intestinaux (0,8 % vs 4,8 %). Ainsi Le profil de tolérance gastro-intestinale de la DRF s'est amélioré par rapport à celui de la DMF(130).

VI. Conclusion

Ainsi entre 2020 et 2021, cinq traitements venant compléter des classes thérapeutiques déjà existantes obtiennent une AMM dans la SEP récurrente rémittente. Cela permet ainsi d'éviter le monopole d'un médicament dans une classe thérapeutique, mais ils n'apportent pas non plus un progrès thérapeutique important. Il existe toujours une absence de progrès thérapeutique dans la SEP primaire progressive seul l'ocrelizumab ayant une AMM dans cette indication et dans la SEP secondairement progressive seule Interféron β-1b ayant une AMM dans cette indication et malgré que le siponimod ait une AMM dans cette indication. En effet celu-

ci a été défini par la HAS comme ne faisant pas partie de la stratégie thérapeutique dans la SEP secondairement progressive.

Cinquième sous partie : L'évolution des traitements symptomatiques

Des traitements symptomatiques existent, ils visent principalement à améliorer la spasticité. Quatre traitements symptomatiques sont disponibles actuellement

I. Le Dantrolène commercialisé en 1978

1. Structure

Le dantrolène fait partie de la classe pharmacothérapeutique des myorelaxants à action directe et de code ATC : M03CA01. Le dantrolène est commercialisé sous le nom de Dantrium par le laboratoire Norgine. Sa structure est la suivante(131) :

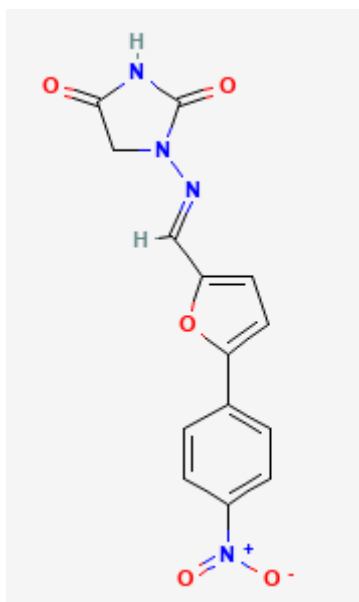


Figure 87 : Structure du dantrolène, figure issue de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6914273#section=2D-Structure>(132)

2. Indication

Le dantrolène est indiqué dans le traitement des formes chroniques et sévères de spasticité des muscles squelettiques résultant de troubles tels que les accidents vasculaires cérébraux, les lésions de la moelle épinière, la paralysie cérébrale et la sclérose en plaques(131).

3. Posologie

Le dantrolène est disponible sous forme de gélules. L'instauration du traitement doit être progressive jusqu'à l'atteinte de la posologie individuelle optimale. Le schéma d'augmentation des doses est le suivant :

- Semaine 1 : 25 mg une fois par jour
- Semaine 2 : 25 mg deux fois par jour
- Semaine 3 : 50 mg deux fois par jour
- Semaine 4 : 50 mg trois fois par jour

Une fois que la posologie optimale est atteinte, la dose quotidienne totale du patient devra être divisée en 2 à 4 doses individuelles(131).

4. Mécanisme d'action

Le dantrolène est un myorelaxant à action direct se liant au récepteur de la ryanodine 1. Cela bloque la libération de calcium stocké dans le réticulum sarcoplasmique. (133)

5. Preuve du concept

Un essai en groupe parallèle (23 patients) a comparé le dantrolène à un placebo, en commençant par 50 ou 25 mg quatre fois par jour, respectivement, et en augmentant progressivement la dose. L'essai croisé n'a fourni que les préférences des patients. 35 % ont choisi le dantrolène plutôt que le placebo, 20 % ont préféré le placebo et 45 % n'avaient aucune préférence. Dans l'étude en groupes parallèles, une réduction de l'échelle semi-quantitative de la spasticité a été observée chez 42% des patients sous dantrolène et 27% sous placebo. Une étude ultérieure a comparé le dantrolène au diazépam en utilisant un schéma posologique fixe et croissant sur une période de deux semaines, suivie de deux autres semaines de dose maximale. Le dantrolène et le diazépam ont tous deux réduit la spasticité et les réflexes à faibles et fortes doses, mais cette réduction était nettement plus importante avec le dantrolène à des doses plus élevées. Une amélioration subjective a été signalée pour deux catégories (spasmes ou crampes musculaires et raideur) sans différence statistique entre les médicaments. (134).

6. Tolérance

Des effets indésirables ont été rapportés. Ils étaient de fréquence différente. Les différents types d'effets indésirables sont les suivants :

Fréquence	Type d'Effets indésirables
Très Fréquent	Infection virale, fatigue, fièvre, somnolence, étourdissements, ataxie.

Fréquent	Pneumonie, infection respiratoire, infection urinaire, infection, otite moyenne. leucopénie. anorexie, augmentation de l'appétit. agressivité, confusion et labilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, trouble de la pensée. convulsions, hyperkinésie, dysarthrie, amnésie, tremblement, insomnie, céphalées, troubles sensitifs tels que paresthésie, hypoesthésie, troubles de la coordination, nystagmus, augmentation, diminution ou absence de réflexes. troubles visuels tels qu'amblyopie, diplopie, vertige, hypertension artérielle, vasodilatation. dyspnée, bronchite, pharyngite, toux, rhinite. vomissements, nausées, anomalies dentaires, gingivite, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, constipation, sécheresse de la bouche ou de la gorge, flatulences. œdème facial, purpura le plus souvent décrit comme des ecchymoses résultant d'un traumatisme physique arthralgie, myalgie, dorsalgie, contractions musculaires involontaires, impuissance, œdème périphérique, troubles de la marche, asthénie, douleur, malaise, syndrome grippal. diminution du nombre de globules blancs, prise de poids. lésions accidentelles, fracture, abrasion.
Peu Fréquent	Réactions allergiques (par exemple urticaire). hyperglycémie (plus fréquemment observée chez les patients diabétiques). agitation, hypokinésie, altération des facultés mentales. palpitations. dysphagie, œdème généralisé. élévations des enzymes hépatiques (sgot (asat), sgpt (alat)) et de la bilirubine, chute,
Rare	Hypoglycémie (plus fréquemment observée chez les patients diabétiques). perte de connaissance. dépression respiratoire,
Fréquence indéterminée	Thrombopénie. syndrome d'hypersensibilité (réaction systémique avec une présentation variée qui peut inclure fièvre, éruption cutanée, hépatite, lymphadénopathie, éosinophilie, et parfois d'autres signes et symptômes), anaphylaxie hyponatrémie, idées suicidaires, hallucinations. autres mouvements anormaux (par exemple : choréoathétose, dyskinésie, dystonie). acouphènes, pancréatite. hépatite, ictère. syndrome de stevens-johnson, œdème de quincke, érythème polymorphe, alopecie, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques, rhabdomyolyse, myoclonies., insuffisance rénale aiguë, incontinence urinaire. hypertrophie mammaire, gynécomastie, troubles sexuels (incluant modification de la

	<p>libido, troubles de l'éjaculation et anorgasmie). syndrome de sevrage (principalement anxiété, insomnie, nausées, douleur, sueurs), douleur thoracique. des morts subites inexplicées ont été signalées mais il n'a pas été établi de relation de causalité avec le traitement par la gabapentine. élévation de la créatine phosphokinase dans le sang.</p>
--	--

Figure 88 : tableau des effets indésirables rencontrés avec le dantrolène, tableau adapté du résumé des caractéristiques du produit de Dantrium(131)

II. L'arrivée du baclofène en 1994

1. Structure

Le baclofène est un agoniste des récepteurs GABA-B. Il appartient à la classe thérapeutique des autres médicaments à action centrale. Son code ATC est le suivant M03BX01. Il est commercialisé par sous le nom de Lioresal par les laboratoires Novartis. Sa structure est la suivante (135):

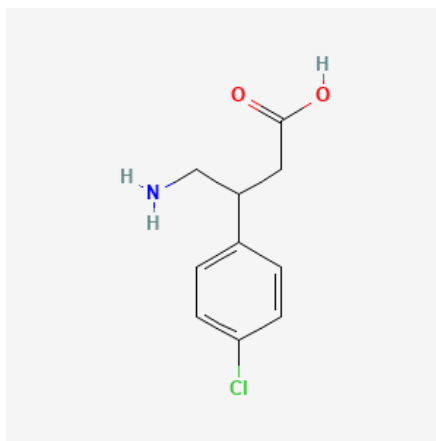


Figure 89 : Structure du Baclofène, figure issue de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Baclofen#section=2D-Structure>(136)

2. Indication

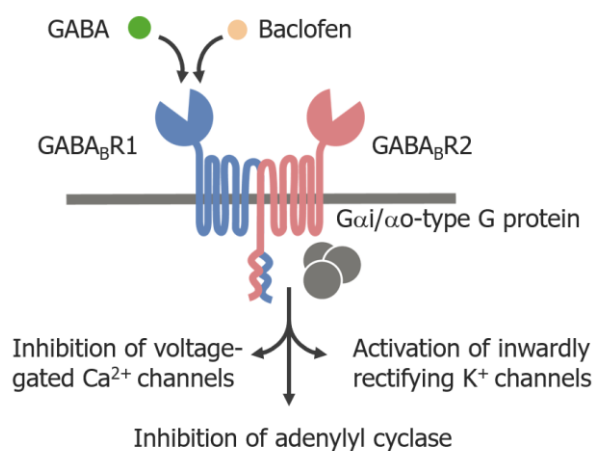
Le baclofène est notamment indiqué comme traitement des contractures spastiques de la sclérose en plaques(135).

3. Posologie

Le traitement doit être initié à 15 mg par jour en 2 à 3 prises, puis les doses seront augmentées progressivement jusqu'à une dose quotidienne optimale. Elle se situe généralement entre 30 et 80 mg par jour(135).

4. Mécanisme d'action

Le baclofène est un agoniste des récepteurs GABA-B. Il ouvre les canaux post-synaptiques K⁺. Il ferme les canaux présynaptiques Ca²⁺ présynaptiques, inhibe l'adénylyl cyclase et bloque finalement la libération des neurotransmetteurs excitateurs.(135)



The GABA_B receptor complex

Figure 90 : Schéma résumant le mécanisme d'action du baclofène, figure issue de [https://www.lecturio.com/concepts/spasmolytics/\(137\)](https://www.lecturio.com/concepts/spasmolytics/(137))

5. Preuve du concept

Un essai clinique multicentrique randomisée en double aveugle a été réalisé en 1977 pour étudier l'efficacité du baclofène chez 106 patients atteints de SEP avec une spasticité secondaire à la maladie. Les patients étaient assignés soit au groupe baclofène soit au groupe placebo. La dose initiale de baclofène lors de la première semaine pour les patients ambulatoires était de 5 mg trois fois par jour pendant trois jours et de 10 mg trois fois par jour pendant quatre jours. La dose initiale pour les patients hospitalisés, était de 10 mg trois fois par jour pendant quatre jours et 15 mg trois fois par jour pendant quatre jours. Au cours de la deuxième semaine de l'étude les patients hospitalisés ont reçu du baclofène, 20 mg trois fois par jour, tandis que les patients ambulatoires ont reçu 15 mg trois fois par jour pendant trois jours et 20 mg trois fois par jour pendant quatre jours. Par la suite, un ou deux comprimés de 10 mg pouvaient être ajoutés à la posologie quotidienne selon les besoins mais la dose quotidienne totale ne devait pas dépasser 80 mg par jour. Les résultats sont les suivants :

Measurement	Visit	Baclofen (B)*			Placebo (P)†			P (Baclofen and Placebo Differences)
		Mean Score	Standard Error	Difference From Baseline at Final Visit	Mean Score	Standard Error	Difference From Baseline at Final Visit	
Flexor Spasms								
Pain [n = 40(B), n = 37(P)]§								
Baseline	1	1.80	0.18		1.35	0.15		
Final	6	0.70	0.13	-1.10	1.27	0.15	-0.08	< .001
Frequency [n = 40(B), n = 37(P)]								
Baseline	1	1.23	0.11		1.19	0.13		
Final	6	0.60	0.11	-0.63	1.05	0.12	-0.14	< .005
Resistance to Passive Joint Movement #								
Ankle Flexion								
Baseline	1	2.85	0.11		2.79	0.12		
Final	6	2.46	0.10	-0.39	2.75	0.10	-0.04	< .005
Ankle Extension								
Baseline	1	2.80	0.10		2.73	0.11		
Final	6	2.35	0.10	-0.45	2.52	0.11	-0.21	Not specified
Knee Flexion								
Baseline	1	3.00	0.12		2.96	0.11		
Final	6	2.54	0.10	-0.46	2.85	0.10	-0.11	< .01
Knee Extension								
Baseline	1	3.07	0.11		2.90	0.12		
Final	6	2.57	0.11	-0.50	2.92	0.11	+0.02	< .001
Hip Abduction								
Baseline	1	2.80	0.11		2.79	0.11		
Final	6	2.46	0.10	-0.34	2.58	0.10	-0.21	Not specified
Hip Extension								
Baseline	1	2.72	0.11		2.62	0.11		
Final	6	2.39	0.10	-0.33	2.50	0.10	-0.12	Not specified
Tendon Stretch Reflexes**								
Left Knee Jerk								
Baseline	1	3.56	0.11		3.40	0.13		
Final	6	2.96	0.16	-0.60	3.44	0.13	+0.04	< .005
Right Knee Jerk								
Baseline	1	3.63	0.10		3.42	0.14		
Final	6	2.93	0.15	-0.70	3.40	0.13	-0.02	< .001
Global Disease Severity††								
Baseline	1	3.91	0.15		3.96	0.15		
Final	6	3.65	0.14	-0.26	3.77	0.13	-0.19	Not specified

Figure 91 : Résultats des différents critères de l'essai clinique étudiant le baclofène, figure issue Sachais BA, Logue JN, Carey MS. Baclofen, a new antispastic drug. A controlled, multicenter trial in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol. 1977 July.(138)

Ainsi ces résultats montrent que certains paramètres de l'examen neurologique ont été améliorés, bien que certains ne ressortent pas significativement. Des diminutions statistiquement significatives par rapport aux valeurs de base de la douleur musculaire, de la fréquence des spasmes musculaires ont été observées chez les patients traités par le baclofène(138).

6. Tolérance

Les principaux effets indésirables du baclofène sont résumés dans le tableau suivant :

Fréquence	Effet indésirables
Très Fréquent	Sédation, somnolence surtout en début de traitement Nausées Asthénie

Fréquent	Confusion, vertiges, céphalées, insomnie, ataxie, tremblements: état euphorique, dépression, hallucinations troubles de l'accommodation dépression respiratoire Hypotension vomissements, constipation, diarrhées, sécheresse buccale hyperhydrose, éruption cutanée aggravation d'une dysurie préexistante diminution du débit cardiaque
Rare	Paresthésie, dysarthrie, dysgueusie, acouphène hypotonie musculaire pouvant être corrigée par une diminution de la dose administrée en journée et par une augmentation éventuelle de la dose vespérale. Bradycardie douleurs abdominales, anorexie fonction hépatique anormale (augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases)
Très rare	Hypothermie dose dépendante
Fréquence indéterminée	Abaissement du seuil épileptogène chez les épileptiques, augmentation paradoxale de la spasticité chez certains patients, syndrome d'apnée du sommeil**. Urticaire syndrome de sevrage augmentation de la glycémie

Figure 92 : tableau des effets indésirables rencontrés avec le baclofène, tableau adapté du résumé des caractéristiques du produit de Lioresal.(135)

III. L'arrivée de la Fampiridine en 2011

1. Structure et classe thérapeutique

La fampiridine est un inhibiteur des canaux potassiques. Son code ATC est le N07XX07. La fampiridine est commercialisée sous le nom de FAMPYRA par le laboratoire Biogen. Sa structure est la suivante(139) :

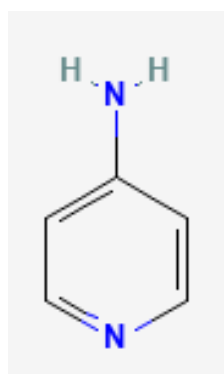


Figure 93 : Structure de la fampiridine, figure issue de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4-AP#section=2D-Structure>(140)

2. Indication

La fampridine est indiquée pour améliorer la capacité de marche des patients adultes atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche (EDSS 4-7)(139).

3. Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé à 10 mg deux fois par jour. La fampridine est disponible sous forme de comprimé à libération prolongée de 10 mg(139).

4. Mécanisme d'action

La fampridine (4-aminopyridine, ou 4-AP) appartient à la famille des dérivés mono-amino et di-amino pyridine, dérivés de la pyridine, dont la formule moléculaire est $C_5H_6N_2$, classé comme un bloqueur de canaux potassiques. En bloquant les canaux potassiques, la fampridine empêche l'efflux de potassium à partir des canaux potassiques voltage-dépendants dans l'axone dénudé, minimisant l'hyperpolarisation et améliorant la conduction neuronale. (141).

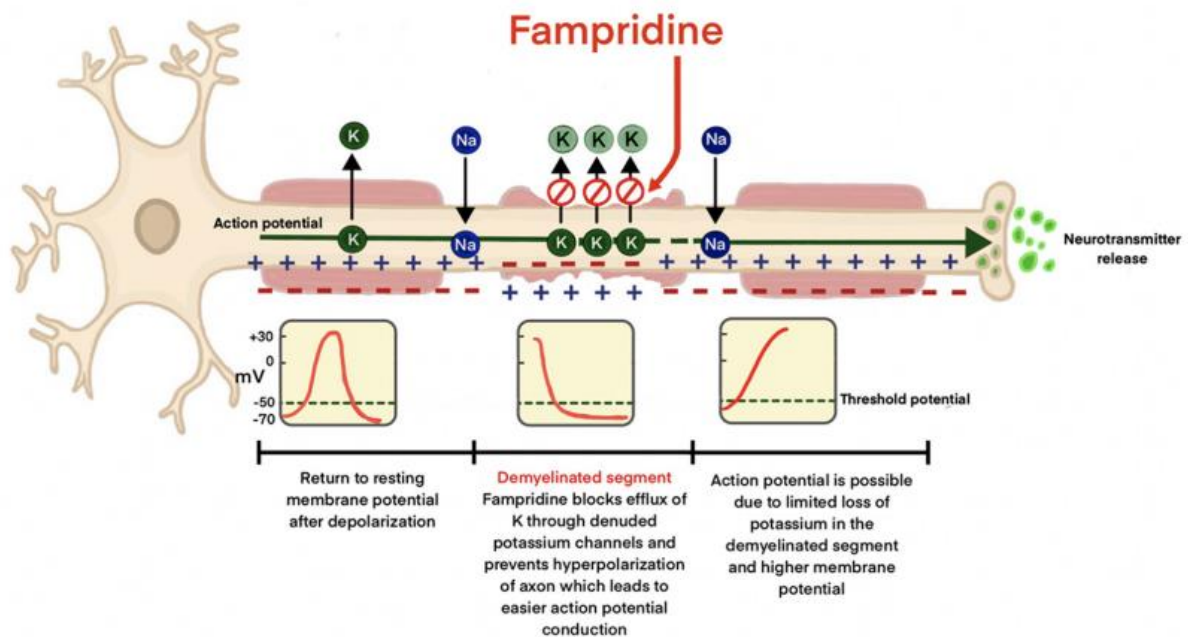


Figure 94 : Schéma résumant le mécanisme d'action de la fampridine. figure issue de Mamoei, S., Jensen, H. B., Pedersen, A. K., Nygaard, M., Eskildsen, S. F., Dalgas, U., & Stenager, E. (2021). *Clinical, Neurophysiological, and MRI Markers of Fampridine Responsiveness in Multiple Sclerosis-An Explorative Study. Frontiers in neurology*, 12, 758710.(142)

5. Preuve du concept

Cette étude de phase III a évalué l'efficacité et la sécurité de la fampridine orale à libération prolongée chez des personnes présentant des déficits ambulateurs dus à la sclérose en plaques. Un essai de phase III randomisé, multicentrique, en double aveugle et contrôlé a été mené. Trois cent un patients atteints d'un type quelconque de sclérose en plaques ont reçu un traitement de 14 semaines avec soit la fampridine (10 mg deux fois par jour ; n=229) ou un placebo (n=72). Le critère primaire était l'amélioration constante de la marche chronométrée (sur une distance de 25 pieds, environ 8 mètres). Après la visite d'inclusion (visite 0), les patients sont revenus à la visite 1 et ont reçu un médicament placebo pendant 2 semaines. Lors de la visite 2, les patients ont été assignés au hasard à la fampridine ou au placebo et sont revenus pour quatre visites (visites 3-6) au cours des 14 semaines de traitement. Le traitement actif a été arrêté à la visite 6, et les patients sont revenus 2 et 4 semaines après le traitement pour les visites de suivi 7 et 8. Les résultats sont les suivants :

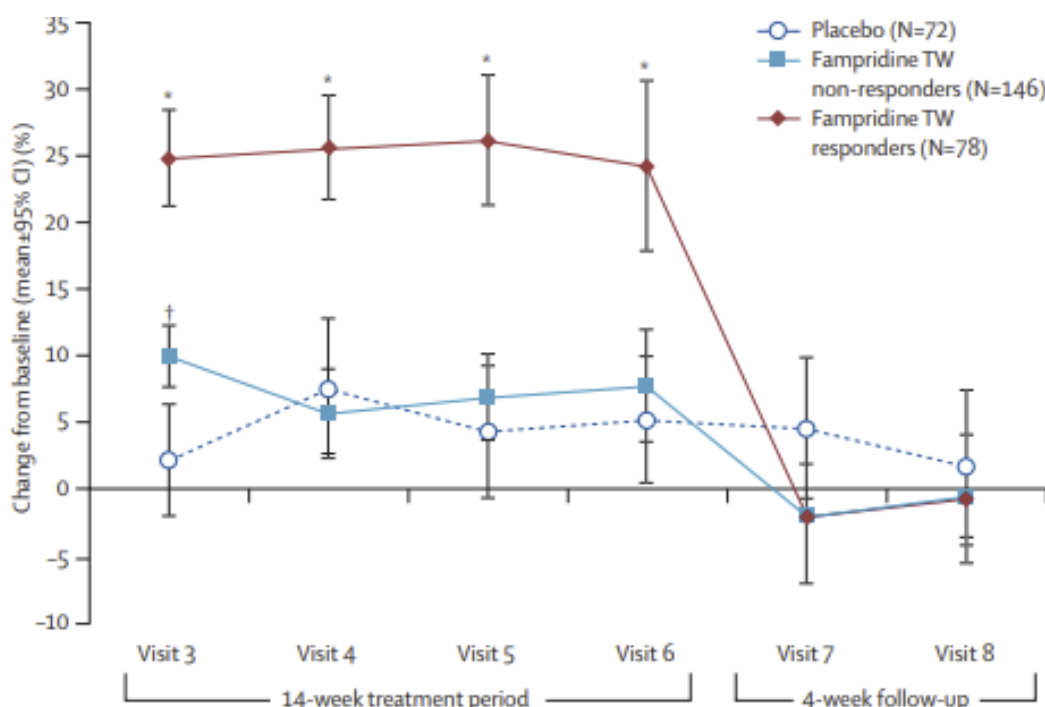


Figure 95 : Résultat du critère primaire de l'essai clinique étudiant la fampridine, figure adaptée de Goodman AD & al MS-F203 Investigators. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet. 2009(143)

La proportion de répondants à la marche chronométrée était plus élevée dans le groupe fampridine (78/224 ou 35%) que dans le groupe placebo (6/72 ou 8% ; $p < 0.0001$). L'amélioration de la vitesse de marche chez les répondants à la marche

chronométrée traités par la fampridine, qui s'est maintenue tout au long de la période de traitement, était de 25,2 % (IC 95 % : 21,5 % à 28,8 %) et de 4,7 % (1-0 % à 8 ,4 %) dans le groupe placebo. Le critère primaire a donc bien été atteint(139).

6. Tolérance

Les principaux effets indésirables de la fampridine sont résumés dans le tableau suivant(139) :

Fréquence	Effets indésirables
Très fréquent	infection des voies urinaires
Fréquent	Grippe rhinopharyngite infection virale insomnie anxiété étourdissements céphalées troubles de l'équilibre vertige paresthésies tremblements palpitation dyspnée douleur laryngo- pharyngée s nausées vomissements constipation dyspepsie douleurs dorsales asthénie
Peu Fréquent	anaphylaxie angioœdème hypersensibilité crises d'épilepsie névralgie du trijumeau tachycardie hypotension éruption cutanée urticaire gêne thoracique

Figure 96 : tableau des effets indésirables rencontrés avec le baclofène, tableau adapté du résumé des caractéristiques du produit de Fampyra.(139)

IV. Le Sativex : une AMM en 2014

Ce produit dispose d'une AMM en Europe mais il n'est pas commercialisé en France étant donné un désaccord entre le CEPS et le laboratoire pharmaceutique GW pharma

1. Structure et composition :

Le Sativex est disponible sous format de 5,5 ml et 10 ml. Chaque pulvérisation de 100 microlitres contient 2,7 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et 2,5 mg de cannabidiol (CBD)(144).

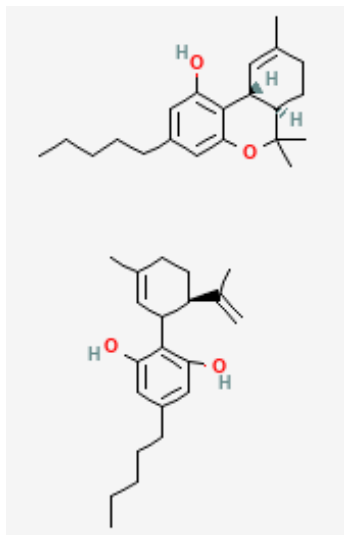


Figure 97 : Structure du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et du cannabidiol contenue dans le Sativex, figure issue de [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sativex\(145\)](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sativex(145))

2. Indication

SATIVEX est indiqué dans le traitement de la spasticité modérée à sévère chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques n'ayant pas répondu à d'autres traitements antispastiques(144).

3. Posologie

SATIVEX est administré par voie buccale. Une période de titration est nécessaire pour atteindre la dose optimale. Un intervalle d'au moins 15 minutes doit être respecté entre chaque pulvérisation. La dose médiane utilisée dans les essais cliniques réalisés chez les patients atteints de sclérose en plaques est de huit pulvérisations par jour. Chaque pulvérisation de 100 microlitres contient 2,7 mg de delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et 2,5 mg de cannabidiol (CBD)(144).

4. Mécanisme d'action

Dans le système endocannabinoïde humain (ECS), les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 sont principalement retrouvés sur les terminaisons nerveuses où ils jouent un rôle dans la régulation rétrograde de la fonction synaptique. Le THC agit comme agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2. Le cannabidiol est un antagoniste du GPR55. Il peut également agir comme un agoniste inverse du GPR3, du GPR6 et du GPR12. Il a été démontré que le CBD agit comme un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A. À des concentrations plus élevées, le CBD agit comme un agoniste inverse des récepteurs 5-HT1A. Il est également un modulateur allostérique des récepteurs μ - et δ -opioïdes. Les effets pharmacologiques

du CBD peuvent impliquer l'agonisme du PPAR γ , l'inhibition des canaux cationiques voltage-dépendants et la libération de calcium intracellulaire(144).

5. Preuve de concept

Une étude de suivi de 19 semaines, multicentrique, en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo et en groupes parallèles, a été menée auprès de sujets atteints de sclérose en plaques dont la spasticité n'est pas entièrement soulagée par les traitements antispastiques actuels. Les sujets ont été traités par sativex, en tant que traitement d'appoint, dans une étude en simple aveugle pendant 4 semaines, après quoi ceux qui obtenaient une amélioration de la spasticité de 20% ont progressé vers une phase randomisée et contrôlée par placebo de 12 semaines. Sur les 572 sujets recrutés, 272 ont obtenu une amélioration de 20 % après 4 semaines de traitement en simple aveugle, et 241 ont été randomisés en double aveugle dans la deuxième phase de l'étude qui durait 12 semaines. Le critère principal d'efficacité était la modification de l'échelle d'évaluation numérique de la spasticité (0-10 NRS) entre le point de départ de la randomisation à la fin du traitement. Les résultats sont les suivants :

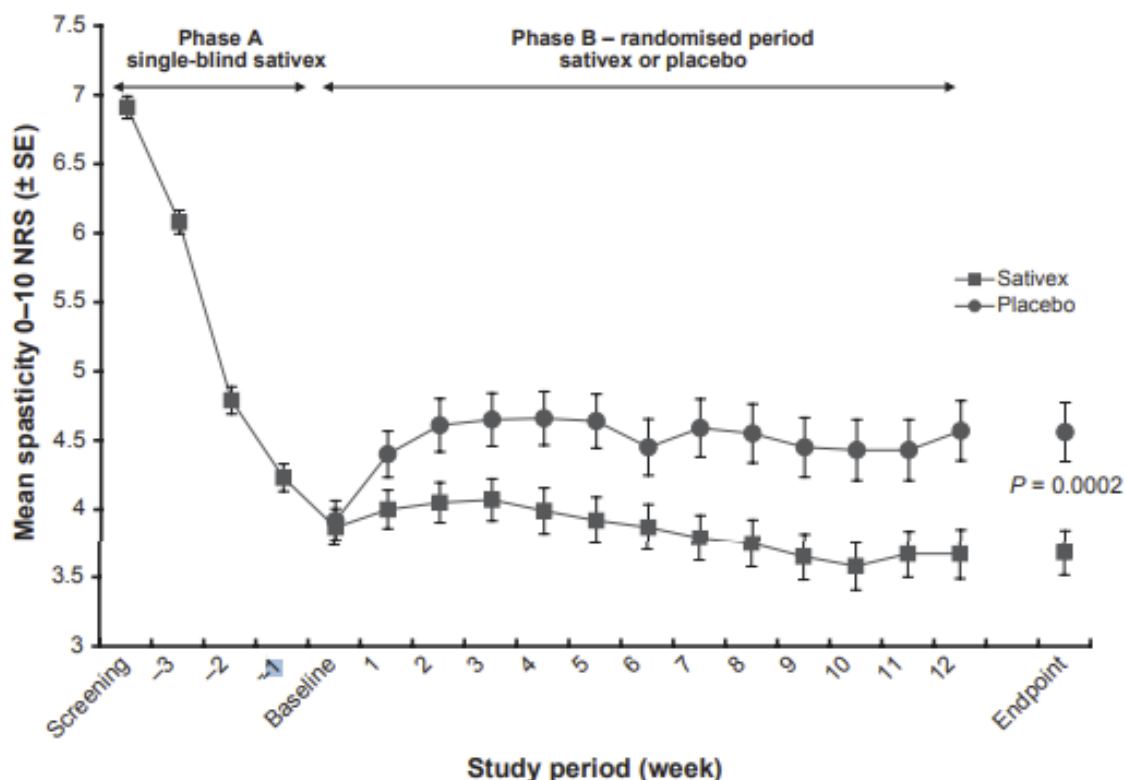


Figure 98 : Résultat du critère primaire de l'essai clinique étudiant le SATIVEX , figure issue de Novotna A, & al; Sativex Spasticity Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group,

Au cours de la phase randomisée en double aveugle de 12 semaines, le score moyen de spasticité s'est encore amélioré de 0,04 unité dans le groupe de traitement actif, à partir d'un score de base de 3,87 points. Dans le groupe placebo il y a eu une détérioration moyenne de 0,81 par rapport à un score de base de 3,92 points au départ. La différence entre les deux groupes en ce qui concerne la spasticité moyenne était de 0,84 point (IC 95 % : 1,29 à 0,40). Cette différence était statistiquement très significative (P = 0.0002)(146).

6. Tolérance

Les principaux effets indésirables rencontrés chez les patients traités par le Sativex sont résumés dans le tableau suivant(144) :

Fréquence	Type d'effet indésirables
Très fréquent $\geq 1/10$	Etourdissements, Fatigue
Fréquent $\geq 1/100$ jusqu'à $< 1/10$	anorexie (y compris diminution de l'appétit), augmentation de l'appétit, dépression, désorientation, humeur euphorique, amnésie, troubles de l'équilibre, troubles de l'attention, dysarthrie, dysgueusie, léthargie, altération de la mémoire, somnolence, vision trouble, vertiges, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, glossodynies, ulcération buccale, nausées, gêne buccale, douleur buccale, vomissements, douleur au site d'application, asthénie, sensation d'être en état d'ivresse, malaise, chute
Peu fréquent $\geq 1/1000$ jusqu'à $< 1/100$	Pharyngite, hallucinations, illusions, paranoïa, idées suicidaires, perception délirante, syncope, palpitations, tachycardie, hypertension, irritation de la gorge, douleurs abdominales(hautes), décoloration de la muqueuse buccale, affection de la muqueuse buccale, exfoliation de la muqueuse buccale, stomatite, décoloration dentaire, irritation au site d'application

Figure 99 : tableau des effets indésirables rencontrés avec le SATIVEX, tableau adapté du résumé des caractéristiques du produit de SATIVEX.(144)

V. Conclusion

Quatre médicaments à visée symptomatiques ont une indication dans la sclérose en plaques. Il n'y a eu que très peu d'évolution dans cette aire thérapeutique. En effet seulement quatre médicaments ont été développés en l'espace de 40 ans

Troisième partie : Les traitements en cours de développement

Différents traitements sont en cours de développement que ce soit dans la SEP récurrent rémittente, dans la SEP primaire progressive dans la SEP secondairement progressive ou encore des médicaments qui favoriseraient la réparation de la gaine de myéline.

I. Traitement en développement dans la Sclérose en plaques récurrentes-rémittentes

Différents traitements sont en cours de développement. Tout d'abord le ATX-MS-1467 est un traitement expérimental en phase 2 pour la sclérose en plaques récurrente rémittente. Il est injecté sous la peau une fois toutes les deux semaines. L'ATX-MS-1467 est constitué de quatre courts peptides (chaînes d'acides aminés, éléments constitutifs des protéines) dérivés de la MBP. Il est destiné à inhiber de manière sélective l'attaque nocive du système immunitaire contre le revêtement nerveux en réduisant la réponse des lymphocytes T à la myéline. L'étude de phase I sur la SEP rémittente a montré une diminution significative des lésions actives de la SEP.

L'evobrutinib est un traitement médicamenteux à l'étude pour la sclérose en plaques (SEP) rémittente récurrente qui fait l'objet actuellement d'un essai randomisé de phase III. Il est pris sous forme de comprimés une ou deux fois par jour. L'evobrutinib inhibe une enzyme appelée tyrosine kinase de Bruton (BTK). Il a pour objectif de réduire l'activation des cellules B et d'inhiber les macrophages qui ont été liés à la progression de la SEP. En inhibant cette enzyme l'evobrutinib réduirait ainsi les dommages causés aux cellules nerveuses par la SEP.

Le fenebrutinib et le tolébrutinib sont des traitements médicamenteux à l'étude pour la sclérose en plaques (SEP) rémittente. Ils font l'objet d'un essai clinique de phase III. Ils sont pris sous forme de comprimés une fois par jour. Ils ont le même mécanisme d'action que l'évobrutinib.

L'ixazomib est testé comme traitement potentiel de la sclérose en plaques (SEP) récurrente. Il fait l'objet d'un essai clinique de phase I. L'ixazomib cible les plasmocytes. Les plasmocytes produisent les anticorps qui apparaissent sous forme de bandes oligoclonales (BOC) dans le liquide céphalo-rachidien. L'ixazomib appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'inhibiteurs du protéasome. Les protéasomes sont des structures présentes dans toutes les cellules

de l'organisme. Ils éliminent les anciennes protéines indésirables afin qu'elles ne perturbent pas le fonctionnement et la croissance normale de la cellule. Les plasmocytes défectueux produisent beaucoup de protéines et dépendent des protéasomes pour continuer à se développer et à fonctionner. L'ixazomib se lie aux protéasomes et les empêche de dégrader les protéines indésirables, ce qui entraîne la mort du plasmocyte défectueux.

L'ublituximab est un nouveau traitement médicamenteux à l'étude pour la sclérose en plaques (SEP) rémittente et récurrente. Il fait l'objet d'un essai clinique de phase III. Il est administré sous forme de perfusion. L'ublituximab est un anticorps monoclonal chimérique qui se lie à un marqueur (CD20) à la surface des lymphocytes B, dont on pense qu'il influence la réponse immunitaire anormale qui provoque l'attaque de la gaine de myéline des nerfs. Les cellules B ciblées sont détruites.

Le temelimab est un nouveau traitement à l'étude pour la sclérose en plaques (SEP) rémittente et progressive. Il est administré sous forme de perfusion intraveineuse. Le temelimab fait actuellement l'objet d'une phase II. Les rétrovirus endogènes humains (HERV) sont parfois appelés virus fossiles car il s'agit de morceaux d'anciennes infections virales qui ont été incorporés dans notre ADN il y a des millions d'années. L'un de ces HERV produit une protéine (HERV-W Env) que l'on retrouve dans les lésions de SEP. Il a été démontré que cette protéine réduit la capacité du cerveau à remyéliniser les cellules en empêchant le développement des oligodendrocytes, cellules qui maintiennent la gaine de myéline des cellules nerveuses ; la protéine active également la microglie, cellules immunitaires qui provoquent une inflammation dans le cerveau. Le temelimab bloque l'action de cette protéine et des études en laboratoire ont indiqué qu'il pourrait favoriser la remyélinisation, ralentissant ou arrêtant ainsi la progression de la SEP(147).

II. Traitement en développement dans la sclérose en plaques secondairement progressive

Le Tolebrutinib ainsi que l'isaxomib font aussi l'objet d'un développement dans la sclérose en plaques secondairement progressive. Ils font l'objet respectivement d'une phase III et d'une phase I. La cladribine qui a déjà une AMM dans la SEP récurrente rémittente fait aussi l'objet d'un essai clinique de phase II dans la SEP secondairement progressive.

L'ibudilast est un médicament expérimental pour le traitement de la SEP progressive secondaire. Il est pris sous forme de comprimé, deux fois par jour. Il fait actuellement l'objet d'une phase II. Il réduit l'inflammation et agit sur un certain nombre de processus biochimiques dans les cellules associées aux lésions nerveuses et à la réparation de la myéline. Des études antérieures ont suggéré qu'il pourrait avoir un effet neuroprotecteur.

Le masitinib est un médicament expérimental pour le traitement de la SEP progressive secondaire et primaire. Il est pris sous forme de comprimé, deux fois par jour. Il fait actuellement l'objet d'une phase III. Le masitinib appartient à une classe de médicaments appelés inhibiteurs de tyrosine kinase qui bloquent les processus biochimiques impliqués dans l'inflammation et les réponses immunitaires. Il en résulte une réduction de la réponse immunitaire et une diminution de l'inflammation. Le masitinib cible la microglie, les macrophages et les mastocytes.

La Simvastatine est testée comme traitement pour réduire la progression de la SEP progressive secondaire. Elle est actuellement utilisée comme hypocholestérolémiant. Elle appartient à la classe des statines. Le mécanisme d'action est inconnu mais il pourrait réduire la perte de tissu cérébral et ralentir la progression de la SEP secondairement progressive(147).

III. Traitement en développement dans la sclérose en plaques progressive primaire

La cladribine, le fenebrutinib, l'ibudilast, l'izaxomib, le mastinib et le tolebrutinib font l'objet d'un développement dans la sclérose en plaques progressive primaire (147).

IV. Traitement en développement dans la Sclérose en plaques qui favoriserait la réparation de la myéline.

La Clemastine est testée pour sa capacité à stimuler la réparation de la myéline. Elle est prise sous forme de comprimé deux fois par jour. Elle fait actuellement l'objet d'un essai clinique de phase II. La clémastine agit sur des récepteurs muscariniques M1 situés sur les oligodendrocytes. Des études en laboratoire ont montré que les médicaments qui agissent sur ces récepteurs peuvent encourager les oligodendrocytes immatures à se transformer en cellules capables de fabriquer de la

myéline, offrant ainsi la possibilité d'inverser les dommages causés par la SEP et d'améliorer les symptômes.

La metformine, un médicament largement utilisé pour traiter le diabète de type 2, est testée pour sa capacité à stimuler la réparation de la myéline. Elle fait actuellement l'objet d'un essai clinique de phase II. Elle est prise sous forme de comprimé. Dans un modèle de laboratoire de démyélinisation, un jeûne alterné ou un traitement à la metformine a amélioré la remyélinisation en rajeunissant les oligodendrocytes vieillissants. La metformine serait censée rajeunir les oligodendrocytes(147).

V. Conclusion

Ainsi différents traitements sont à l'étude dans les différentes formes de la sclérose en plaques tel que des anticorps monoclonaux, des inhibiteurs de tyrosine kinase ou encore des traitements déjà utilisés dans d'autres indications mais repositionnés pour traiter la sclérose en plaques. Une autre piste serait le développement de traitements qui favoriseraient la réparation de la myéline.

Quatrième partie : Stratégie thérapeutique actuelle

I. Stratégie thérapeutique dans la SEP-RR

L'instauration rapide d'un traitement de fond est primordiale Dès le diagnostic d'une SEP-RR. En première intention les thérapeutiques suivantes doivent être proposés :

- les interférons bêta (AVONEX, REBIF, BETAFERON, EXTAVIA, PLEGRIDY),
- l'acétate de glatiramère (COPAXONE),
- le tériflunomide (AUBAGIO),
- le diméthylfumarate (TECFIDERA),
- le diroximel fumarate (VUMERITY)
- l'ozanimod (ZEPOSIA) ou le ponesimod (PONVORY).

Les patients atteints de sclérose en plaque récurrente active peuvent aussi bénéficier des traitements suivant en première intention :

- l'ocrelizumab (OCREVUS)
- l'ofatumumab (KESIMPTA)

Lorsque la SEP-RR est d'emblée sévère et d'évolution rapide, les traitements suivants peuvent être proposés :

- natalizumab
- fingolimod

Le choix parmi ces traitements doit être guidé par le profil de tolérance et le mode d'administration.

Lorsque les patients sont non répondeurs à un traitement en première intention, les traitements de deuxième intention suivants doivent être proposé préférentiellement :

- Le fingolimod (GILENYA)
- le natalizumab (TYSABRI)

En deuxième intention ces autres traitements peuvent aussi être donnés :

- ocrelizumab (OCREVUS)
- ofatumumab (KESIMPTA),
- La cladribine (MAVENCLAD) indiquée dans les formes hautement -actives de SEP-R,

- La mitoxantrone (ELSEP – NOVANTRONE) indiquée dans les formes hautement actives de SEP-R(148)

II. Stratégie thérapeutique dans la SEP primaire progressive

La prise en charge des patients atteints de SEP secondairement progressive est basée sur les soins de supports (la rééducation, l'aide mécanique, le traitement de la spasticité). Elle repose aussi sur les traitements médicamenteux suivant :

- L'ocrelizumab en 1^{ère} intention qui est indiqué chez des patients adultes atteints de sclérose en plaques primaire progressive (SEP-PP)
- sur des médicaments utilisés hors-AMM dont certains sont indiqués dans la SEP récurrente tel le natalizumab, le fingolimod, le teriflunomide, l'interféron bêta, l'acétate de glatiramère ou la mitoxantrone.
- sur l'utilisation d'immunosuppresseurs hors AMM tel que le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide, l'azathioprine, le methotrexate, le rituximab(149).

III. Stratégie thérapeutique dans la SEP secondairement progressive

La stratégie de prise en charge des patients ayant une SEP secondairement progressive active est basée sur les soins de supports (rééducation, aide mécanique, traitement de la spasticité...) et sur les traitements médicamenteux suivants :

- Les interférons β -1b (BETAFERON et EXTAVIA) qui ont une AMM dans la SEP
- de l'utilisation hors AMM des médicaments indiqués de façon non spécifique dans les SEP-R tel que l'interféron β -1a, l'ocrelizumab, la cladribine, la mitoxantrone, le rituximab ou encore le cyclophosphamide

Le siponimod, bien qu'ayant une AMM dans la SEP secondairement progressive, n' a pas sa place dans la stratégie thérapeutique du fait de forts biais méthodologiques de l'étude (150).

Conclusion

La sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative de mieux en mieux connue. Ce n'est qu'à partir du 20^{ème} siècle que la pathologie commença à être clairement définie avec notamment différents traités sur la sclérose en plaques. L'épidémiologie a pu aussi être étudiée, celle-ci a révélé que la sclérose en plaques touche plutôt les femmes ainsi que les pays de l'hémisphère nord. Différents facteurs pourraient ainsi favoriser le déclenchement de la maladie tel que des facteurs génétiques ou des facteurs environnementaux tel que le tabac, la carence en vitamine D, le virus Epstein Barr ou encore l'obésité. La physiopathologie commence aussi à être mieux connue ainsi que la présentation clinique de la maladie où l'on peut finalement retenir trois formes, la sclérose en plaques récurrente rémittente, la sclérose en plaques primaire progressive, et la sclérose en plaques secondairement progressive. La prise en charge a pu être aussi améliorée notamment par un diagnostic plus précis avec l'arrivée de l'IRM mais aussi par l'arrivée de nouvelles options thérapeutiques. Ainsi à partir de 1989 la méthylprednisolone et la plasmaphérese en dernier recours vont être utilisés pour traiter les poussées de SEP. Entre 1995 et 1997, on peut constater l'arrivée des premiers traitements de fond tel que l'interféron bêta 1b, l'acétate de glatiramère et l'interféron bêta-1a. L'ensemble de ces traitements s'administre par voie parentérale. Entre 2003 et 2018, une arrivée massive de « first in class » indiqués dans la SEP se produit, augmentant ainsi la diversité des traitements disponibles pour les patients tel que la mitoxantrone, le natalizumab, le fingolimod, le tériflunomide, l'alemtuzumab, le diméthylfumarate, la cladribine, l'ocrelizumab. Certains de ces traitements autorisent une prise par voie orale qui est bien moins contraignante que la voie parentérale. Ensuite de 2020 à 2021, cinq traitements (Siponimod, ozanimod, ofatumumab, ponesimod, diroximel fumarate), viennent compléter des classes thérapeutiques déjà existantes. Ils permettent d'éviter le monopole d'une molécule dans une classe thérapeutique. Néanmoins, malgré l'arrivée de ces traitements de fond dans la SEP récurrente rémittente, seule la méthylprednisolone est utilisée en routine lors d'une poussée. Aucune autre molécule n'a été développée dans le cadre de poussée de SEP. Par ailleurs il existe toujours peu de progrès thérapeutique dans la SEP primaire progressive (ocrelizumab) et dans la SEP secondairement progressive (IFN β -1b). Au niveau des traitements symptomatiques, peu de progrès thérapeutiques ont eu lieu. En effet seulement quatre

médicaments à visée symptomatique ont été développés en l'espace de 40 ans. Actuellement de nouvelles approches thérapeutiques sont testées dans les différentes formes de scléroses plaques. Ainsi de nouveaux espoirs thérapeutiques sont permis.

Bibliographie :

1. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand.* 1979;60(3):189-92.
2. Orrell RW. Multiple Sclerosis: The History of a Disease. *J R Soc Med.* juin 2005;98(6):289.
3. Kerschen P. La sclérose en plaques : aperçu historique – Multiple sclerosis: historical aspects. :5.
4. Kornek B, Lassmann H. Axonal Pathology in Multiple Sclerosis. A Historical Note. *Brain Pathol.* 1999;9(4):651-6.
5. DENNY-BROWN D, BRENNER C. PARALYSIS OF NERVE INDUCED BY DIRECT PRESSURE AND BY TOURNIQUET. *Arch Neurol Psychiatry.* 1 janv 1944;51(1):1-26.
6. Naito S, Namerow N, Mickey MR, Terasaki PI. Multiple Sclerosis: Association with HL—A3. Tissue Antigens. 1972;2(1):1-4.
7. Kabat EA, Moore DH, Landow H. AN ELECTROPHORETIC STUDY OF THE PROTEIN COMPONENTS IN CEREBROSPINAL FLUID AND THEIR RELATIONSHIP TO THE SERUM PROTEINS. *J Clin Invest.* sept 1942;21(5):571-7.
8. Halliday AM, McDonald WI, Mushin J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet Lond Engl.* 6 mai 1972;1(7758):982-5.
9. Doyle FH, Gore JC, Pennock JM, Bydder GM, Orr JS, Steiner RE, et al. Imaging of the brain by nuclear magnetic resonance. *Lancet Lond Engl.* 11 juill 1981;2(8237):53-7.
10. Kurtzke JF, Berlin L. The effects of isoniazid on patients with multiple sclerosis; preliminary report. *Am Rev Tuberc.* oct 1954;70(4):577-92.
11. Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>
12. Dyment DA, Sadovnick AD, Ebers GC, Sadnovich AD. Genetics of multiple sclerosis. *Hum Mol Genet.* 1997;6(10):1693-8.
13. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet Lond Engl.* 6 avr 2002;359(9313):1221-31.
14. Patsopoulos NA. Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions. *Cold Spring Harb Perspect Med.* juill 2018;8(7):a028951.
15. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* nov 2015;64:13-25.
16. Schmidt H, Williamson D, Ashley-Koch A. HLA-DR15 haplotype and multiple sclerosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 15 mai 2007;165(10):1097-109.

17. Kwon OJ, Karni A, Israel S, Brautbar C, Amar A, Meiner Z, et al. HLA class II susceptibility to multiple sclerosis among Ashkenazi and non-Ashkenazi Jews. *Arch Neurol.* mai 1999;56(5):555-60.
18. Yoshimura S, Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Masaki K, Sato S, et al. Genetic and infectious profiles of Japanese multiple sclerosis patients. *PloS One.* 2012;7(11):e48592.
19. Modin H, Olsson W, Hillert J, Masterman T. Modes of Action of HLA-DR Susceptibility Specificities in Multiple Sclerosis. *Am J Hum Genet.* juin 2004;74(6):1321-2.
20. Quelvenec E, Bera O, Cabre P, Alizadeh M, Smadja D, Jugde F, et al. Genetic and functional studies in multiple sclerosis patients from Martinique attest for a specific and direct role of the HLA-DR locus in the syndrome. *Tissue Antigens.* févr 2003;61(2):166-71.
21. Degelman ML, Herman KM. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord.* oct 2017;17:207-16.
22. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health - PubMed [Internet]. [cité 24 août 2022]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/24494042/>
23. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* mars 2013;6(2):81-116.
24. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2011;82(10):1132-41.
25. 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.* juin 2011;258(6):1140-9.
26. Breuer J, Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Marziniak M, Mohan H, Bhatia U, et al. Ultraviolet B light attenuates the systemic immune response in central nervous system autoimmunity. *Ann Neurol.* 2014;75(5):739-58.
27. Cortese M, Riise T, Bjørnevik K, Holmøy T, Kampman MT, Magalhaes S, et al. Timing of use of cod liver oil, a vitamin D source, and multiple sclerosis risk: The EnvIMS study. *Mult Scler J.* 1 déc 2015;21(14):1856-64.
28. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 20 déc 2006;296(23):2832-8.
29. Salzer J, Hallmans G, Nyström M, Stenlund H, Wadell G, Sundström P. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology.* 20 nov 2012;79(21):2140-5.
30. Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, Hougaard DM, Magyari M, Jørgensen KT, et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: A population-based case-control study. *Neurology.* 3 janv 2017;88(1):44-51.
31. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord.* mai 2017;14:35-45.

32. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression. *JAMA Neurol.* 1 mars 2014;71(3):306-14.
33. Kerr JR. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *J Clin Pathol.* 1 oct 2019;72(10):651-8.
34. Abrahamyan S, Eberspächer B, Hoshi MM, Aly L, Luessi F, Groppa S, et al. Complete Epstein-Barr virus seropositivity in a large cohort of patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 juill 2020;91(7):681-6.
35. JCI - Identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://www-jci-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/articles/view/23661/pdf>
36. 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.* 1 juill 2010;29(7):857-66.
37. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science.* 21 janv 2022;375(6578):296-301.
38. Ogden CL, Carroll MD, Flegal KM. Prevalence of obesity in the United States. *JAMA.* juill 2014;312(2):189-90.
39. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA.* 26 févr 2014;311(8):806-14.
40. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology.* 10 nov 2009;73(19):1543-50.
41. Wesnes K, Riise T, Casetta I, Drulovic J, Granieri E, Holmøy T, et al. Body size and the risk of multiple sclerosis in Norway and Italy: the EnvIMS study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* avr 2015;21(4):388-95.
42. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TIA, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* sept 2013;19(10):1323-9.
43. Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology.* 5 févr 2013;80(6):548-52.
44. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. Body mass index during adolescence, rather than childhood, is critical in determining MS risk. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* juin 2016;22(7):878-83.
45. Gianfrancesco MA, Barcellos LF. Obesity and Multiple Sclerosis Susceptibility: A Review. *J Neurol Neuromedicine.* 2016;1(7):1-5.
46. Body V. Neurons [Internet]. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.visiblebody.com/fr/learn/nervous/neurons>

47. Amiel-Tison C, Gosselin J. Chapitre 1 - Système nerveux central: anatomie, physiologie. In: Amiel-Tison C, Gosselin J, éditeurs. *Pathologie neurologique périnatale et ses conséquences* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2010 [cité 13 févr 2022]. p. 5-13. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294708954000013>
48. Compston et Coles - 2008 - Multiple sclerosis.pdf [Internet]. [cité 10 janv 2022]. Disponible sur: <https://pdf.sciencedirectassets.com/271074/1-s2.0-S0140673608X60453/1-s2.0-S0140673608616207/main.pdf>
49. Salou M, Elong Ngonon A, Garcia A, Michel L, Laplaud DA. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *Rev Médecine Interne*. août 2013;34(8):479-86.
50. Denic A, Wootla B, Rodriguez M. CD8+ T cells in multiple sclerosis. *Expert Opin Ther Targets*. 1 sept 2013;17(9):1053-66.
51. Kasper LH, Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology*. 5 janv 2010;74(1 Supplement 1):S2-8.
52. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back [Internet]. [cité 2 nov 2022]. Disponible sur: <https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/physrev.00050.2017>
53. Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K, Gran B. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). *Br J Pharmacol*. oct 2011;164(4):1079-106.
54. Sospedra M, Martin R. Immunology of Multiple Sclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2005;23(1):683-747.
55. 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*. avr 1996;46(4):907-11.
56. Lublin FD. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. *Eur Neurol*. 2014;72(Suppl. 1):1-5.
57. Defining the clinical course of multiple sclerosis | *Neurology* [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <https://n.neurology.org/content/83/3/278.long>
58. Ouallet JC, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurol*. janv 2004;1(4):1-27.
59. Sclérose en plaques [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 15 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxi%C3%A8me-cycle/scl%C3%A9rose-plaques>
60. 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*. févr 2018;17(2):162-73.
61. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1 nov 1983;33(11):1444-1444.

62. Résumé des caractéristiques du produit - SOLUMEDROL 500 mg, poudre pour solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60626197&typedoc=R>
63. tysabri-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_fr.pdf
64. mayzent-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mayzent-epar-product-information_fr.pdf
65. Quelles avancées contre la sclérose en plaques ? [Internet]. [cité 30 août 2022]. Disponible sur: <https://www.leem.org/100-questions/quelles-avancees-contre-la-sclerose-en-plaques>
66. Recommandations Sclérose en plaques [Internet]. VIDAL. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/sclerose-en-plaques-2712.html>
67. Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, Petajan JH, Birnbaum G, McQuillen MP, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology*. 1 sept 1989;39(9):1143-1143.
68. Courrier de la SEP 141_ traitement des poussées sévères par échange plasmatique | Ligue française contre la sclérose en plaques [Internet]. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: https://www.ligue-sclerose.fr/Media/Files/Courrier-de-la-SEP-141_-traitement-des-poussees-severes-par-echange-plasmatique
69. La plasmaphérèse : technique, complications et indications [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 6 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2008/revue-medicale-suisse-147/la-plasmapherese-technique-complications-et-indications>
70. PubChem. Methylprednisolone [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6741>
71. Résumé des caractéristiques du produit - MEDROL 4 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 31 août 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60988157&typedoc=R>
72. *Corticoides : Les points essentiels [Internet]. [cité 24 avr 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>
73. Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 mai 1987;50(5):511-6.

74. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. 5 sept 2015;386(9997):974-81.
75. betaferon-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_fr.pdf
76. extavia-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 31 juill 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/extavia-epar-product-information_fr.pdf
77. Hojati Z, Kay M, Dehghanian F. Chapter 15 - Mechanism of Action of Interferon Beta in Treatment of Multiple Sclerosis. In: Minagar A, éditeur. *Multiple Sclerosis* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2016 [cité 31 juill 2022]. p. 365-92. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128007631000154>
78. Paty DW, Li DKB. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. :7.
79. Kappos L. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *The Lancet*. 7 nov 1998;352(9139):1491-7.
80. Résumé des caractéristiques du produit - COPAXONE 20 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 sept 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60082062&typedoc=R>
81. Résumé des caractéristiques du produit - COPAXONE 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 sept 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67611486&typedoc=R>
82. Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, Burger D, Hohlfeld R, Zamvil SS, et al. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS Drugs*. mai 2011;25(5):401-14.
83. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. mars 1998;50(3):701-8.
84. avonex-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avonex-epar-product-information_fr.pdf
85. rebif-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 4 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rebif-epar-product-information_fr.pdf

86. Ebers GC. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *The Lancet*. 7 nov 1998;352(9139):1498-504.
87. Résumé des caractéristiques du produit - ELSEP 2 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 5 sept 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64562169&typedoc=R>
88. Fox EJ. Mechanism of action of mitoxantrone. *Neurology*. 28 déc 2004;63(12 suppl 6):S15-8.
89. Hartung HP, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *The Lancet*. déc 2002;360(9350):2018-25.
90. Hutchinson M. Natalizumab: A new treatment for relapsing remitting multiple sclerosis. *Ther Clin Risk Manag*. juin 2007;3(2):259-68.
91. Traitements-SEP1.pdf [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.rhone-alpes-sep.org/wp-content/uploads/2013/02/Traitements-SEP1.pdf>
92. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2 mars 2006;354(9):899-910.
93. gilenya-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_fr.pdf
94. PubChem. Fingolimod [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/107970>
95. Chun J, Hartung HP. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. mars 2010;33(2):91-101.
96. Fingolimod for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis [Internet]. Medscape. [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.medscape.com/viewarticle/738193>
97. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 4 févr 2010;362(5):387-401.
98. aubagio-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_fr.pdf
99. PubChem. Teriflunomide [Internet]. [cité 27 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54684141>
100. Bar-Or A, Pachner A, Menguy-Vacheron F, Kaplan J, Wiendl H. Teriflunomide and Its Mechanism of Action in Multiple Sclerosis. *Drugs*. avr 2014;74(6):659-74.

101. O'Connor P, Comi G, Benzerdjeb H, Miller A. Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;11.
102. lemtrada-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_fr.pdf
103. Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. *Ther Adv Neurol Disord*. 1 janv 2015;8(1):31-45.
104. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. nov 2012;380(9856):1829-39.
105. tecfidera-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_fr.pdf
106. PubChem. Dimethyl fumarate [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/637568>
107. Mills EA, Ogrodnik MA, Plave A, Mao-Draayer Y. Emerging Understanding of the Mechanism of Action for Dimethyl Fumarate in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 23 janv 2018;9:5.
108. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 20 sept 2012;367(12):1087-97.
109. mavenclad-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_fr.pdf
110. PubChem. Cladribine [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/20279>
111. Baker D, Pryce G, Herrod SS, Schmierer K. Potential mechanisms of action related to the efficacy and safety of cladribine. *Mult Scler Relat Disord*. mai 2019;30:176-86.
112. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 4 févr 2010;362(5):416-26.
113. ocrevus-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information_fr.pdf
114. Mulero P, Midaglia L, Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418773025.
115. Proposed Mechanism of Action (MOA) | OCREVUS® (ocrelizumab) [Internet]. ocrevus. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ocrevus-hcp.com/about/moa.html>

116. Guan Y, Jakimovski D, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B, Zivadinov R. The role of Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: from molecular pathophysiology to in vivo imaging. *Neural Regen Res.* mars 2019;14(3):373-86.
117. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 19 janv 2017;376(3):209-20.
118. PubChem. Siponimod [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44599207>
119. 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.* mars 2018;391(10127):1263-73.
120. PubChem. Ozanimod [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/52938427>
121. zeposia-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_fr.pdf
122. Comi G, Kappos L, Selmaj KW, Bar-Or A, Arnold DL, Steinman L, et al. Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): a multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* nov 2019;18(11):1009-20.
123. kesimpta-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_fr.pdf
124. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis | NEJM [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1917246>
125. ponvory-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_fr.pdf
126. PubChem. Ponesimod [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11363176>
127. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, Freedman MS, Havrdová EK, Hennessy B, et al. Ponesimod Compared With Teriflunomide in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis in the Active-Comparator Phase 3 OPTIMUM Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 1 mai 2021;78(5):558-67.
128. PubChem. Diroximel fumarate [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/73330464>
129. vumerity-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vumerity-epar-product-information_fr.pdf

130. The EVOLVE-MS-2 Study Group, Naismith RT, Wundes A, Ziemssen T, Jasinska E, Freedman MS, et al. Droximel Fumarate Demonstrates an Improved Gastrointestinal Tolerability Profile Compared with Dimethyl Fumarate in Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III EVOLVE-MS-2 Study. *CNS Drugs*. févr 2020;34(2):185-96.
131. Résumé des caractéristiques du produit - DANTRIUM 25 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 14 sept 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67807645&typedoc=R>
132. PubChem. Dantrolene [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6914273>
133. Dantrolene [Internet]. [cité 15 sept 2022]. Disponible sur: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01219>
134. Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, Hartung HP, Soelberg Sørensen P, Thompson AJ, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. oct 2016;22(11):1386-96.
135. Résumé des caractéristiques du produit - LIORESAL 10 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60304050&typedoc=R#RcpTitulaireAmm>
136. PubChem. Baclofen [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2284>
137. Spasmolytics | Concise Medical Knowledge [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.lecturio.com/concepts/spasmolytics/>
138. Sachais BA, Logue JN, Carey MS. Baclofen, a new antispastic drug. A controlled, multicenter trial in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. juill 1977;34(7):422-8.
139. fampyra-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fampyra-epar-product-information_fr.pdf
140. PubChem. 4-Aminopyridine [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1727>
141. Sustained-Release Fampridine for Symptomatic Treatment of Multiple Sclerosis - Anne R Korenke, Michael P Rivey, Douglas R Allington, 2008 [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: https://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1L028?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
142. Mamoei S, Jensen HB, Pedersen A, Nygaard M, Eskildsen S, Dalgas U, et al. Clinical, Neurophysiological, and MRI Markers of Fampridine Responsiveness in Multiple Sclerosis—An Explorative Study. *Front Neurol*. 16 sept 2021;

143. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*. févr 2009;373(9665):732-8.
144. Résumé des Caractéristiques du Produit-SATIVEX, solution pour pulvérisation buccale.
145. PubChem. Sativex [Internet]. [cité 31 oct 2022]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44148067>
146. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18(9):1122-31.
147. Drugs in development | MS Trust [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: <https://mstrust.org.uk/about-ms/ms-treatments/drugs-development>
148. CT-19534_VUMERITY_PIS_INS_AVIS DEF_CT19534.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19534_VUMERITY_PIS_INS_AVIS%20DEF_CT19534.pdf
149. ocrevus_pic_ins_avis_3_ct16833.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/ocrevus_pic_ins_avis_3_ct16833.pdf
150. CT-18468_MAYZENT_PIC_INS_AvisDef_CT18468.pdf [Internet]. [cité 19 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18468_MAYZENT_PIC_INS_AvisDef_CT18468.pdf

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE - THÈSE D'EXERCICE

Nom et Prénom de l'étudiant : Janssens Paul-Amaury INE : 0908047822c.....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 15/02/2023..... à 18H15 Amphithéâtre ou salle : Amphithéâtre Allais

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : HERMANN.....

Prénom : Emmanuel.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Je certifie que la thèse provisoire de M Janssens Paul-Amaury..... ne nécessite plus de modifications majeures avant la soutenance de thèse

Date : 14/12/2022

Signature :

Avis du président du jury

Nom : GRESSIER.....

Prénom : Bernard.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date :

15/12/2022

Signature :

Professeur B. GRESSIER
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le .. 28/12/2022.....

Le Doyen

D. ALLORGE

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : **Janssens**

Prénom : **Paul-Amaury**

Titre de la thèse : **L'évolution de l'arsenal thérapeutique au fil du temps dans la prise en charge de la sclérose en plaques.**

Mots-clés : Sclérose en plaque, traitement, évolution, prise en charge, diagnostic

Résumé : La sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative inflammatoire, chronique et démyélinisante du système nerveux central. Cette pathologie est de plus en plus connue au fil du temps que ce soit en termes d'épidémiologie, d'étiologie, de physiopathologie et de présentation clinique de la maladie. La prise en charge a été améliorée en termes de diagnostic mais surtout en termes de traitement. En effet, en 1991 des traitements vont être utilisés dans le cadre de poussée de SEP. A partir de 1995 les premiers traitements de fond ont été découverts. Cependant ce n'est qu'à partir de 2003 et jusqu'en 2018 qu'il y a eu une réelle amélioration des traitements disponibles avec l'arrivée de 8 traitements dits « first in class ». A partir de 2020 d'autres traitements vont continuer à arriver sur le marché, cependant il s'agit de médicaments dit « me-too » c'est à dire venant compléter une classe thérapeutique existante. En termes de traitement symptomatiques, seulement 4 médicaments ont obtenu une AMM en l'espace de 40 ans. Il est à souligner que la plupart de ces nouveaux traitements sont indiqués uniquement dans la SEP-RR. Il y a actuellement très peu d'options thérapeutiques pour la SEP primaire progressive et la SEP secondairement progressive. Cependant l'espoir est permis. En effet plusieurs médicaments sont en cours de développement tel que des anticorps monoclonaux, des inhibiteurs de tyrosine kinase ainsi que le développement de molécules qui favoriseraient la réparation de la myéline.

Membres du jury :

Président : Monsieur GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie (PU-PH) – Faculté de Pharmacie – Université de Lille Praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

Directeur, conseiller de thèse : : Monsieur HERMANN Emmanuel, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Madame TEMPERMAN Manon, Docteur en Pharmacie