

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

**Soutenue publiquement le 26 juin 2026
Par Madame PLACART Lucie**

**La sclérose en plaques : nouvelles stratégies
thérapeutiques et amélioration du parcours de soins**

Membres du jury :

Président : Monsieur CARNOY Christophe, Professeur des Universités – Immunologie –
Département de pharmacie, Université de Lille

Directrice de thèse : Madame DEMARET Julie, Maître de Conférences et Praticien
Hospitalier (MCU-PH) – Immunologie – Département de pharmacie, Université de Lille, CHU
de Lille

Assesseur : Monsieur FRIMAT Bruno, Maître de Conférences Associé en Pharmacie Clinique
et Pharmacien, Praticien Hospitalier – Département de pharmacie, Université de Lille, CH de
Lens

Membre extérieur : Monsieur LE BLAY Xavier, Docteur en Pharmacie – Lambersart

UFR3S-Pharmacie

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



Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

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

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN



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	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85

M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86

M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Léopold	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Léopold	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Léopold	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
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 Leclercq	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
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
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

REMERCIEMENTS

À **Monsieur Christophe CARNOY**, merci d'avoir accepté de présider cette thèse et de consacrer du temps à l'évaluation de ce travail. C'est un honneur de vous compter parmi les membres de mon jury.

À **Madame Julie DEMARET**, ma directrice de thèse, je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères. Depuis 2 ans, vous m'accompagnez avec une disponibilité, une patience et une bienveillance remarquables. Merci d'avoir toujours pris le temps de répondre à mes nombreuses questions et de me guider lorsque j'en avais besoin. Votre confiance, vos conseils et votre investissement ont été précieux tout au long de cette rédaction. Cette thèse n'aurait sans doute pas été la même sans votre accompagnement, et je vous en suis profondément reconnaissante.

À **Monsieur Bruno FRIMAT**, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. J'ai eu la chance de pouvoir échanger avec vous durant mon parcours, j'ai apprécié votre disponibilité et les discussions que nous avons pu avoir. Merci pour votre bienveillance.

À **Monsieur Xavier LE BLAY**, merci pour votre investissement quotidien dans ma formation, pour toutes les connaissances que vous prenez le temps de me transmettre, pour votre curiosité communicative et pour ces nombreuses questions qui m'ont poussé à réfléchir, à approfondir mes connaissances et à ne jamais me satisfaire d'une réponse approximative. Votre expertise en pharmacologie est une source d'inspiration et j'ai beaucoup de chance de pouvoir apprendre à vos côtés. Je vous remercie également pour le temps considérable consacré à cette thèse : vos relectures attentives, vos corrections minutieuses, parfois jusqu'aux derniers instants avant son impression, témoignent de votre générosité et de votre exigence.

À **mes parents**, pour vos encouragements, votre soutien sans faille, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir permis de réaliser mes études dans les meilleures conditions possibles. Merci également pour votre aide si particulière tout au long de ces six années d'études. Vous avez été mes premiers partenaires de révision, depuis les schémas d'anatomie de la première année jusqu'aux mécanismes d'action parfois improbables et particulièrement complexes des médicaments. Vous avez écouté avec patience des heures d'explications, tenté de comprendre un vocabulaire qui n'était pas le vôtre et supporté des notions qui vous ont certainement donné bien des maux de tête. Pourtant, jamais vous ne vous êtes lassés d'écouter, de questionner, d'encourager ou simplement d'être présents. Derrière chaque examen réussi, il y avait aussi un peu de votre patience, de votre temps et de votre amour.

À **mon frère et à ma belle-sœur**, merci d'avoir toujours été là, même lorsque les études et les emplois du temps nous empêchaient de nous voir autant que nous l'aurions voulu. Même si vous ne pouvez pas être là aujourd'hui, je sais que vous partagez ce moment avec moi d'une autre manière, et cette pensée me touche particulièrement. Cette journée marque l'aboutissement d'un long chemin, et il était important pour moi de vous y associer.

À l'ensemble des membres de **ma famille**, merci pour votre affection, votre présence et vos encouragements tout au long de ces années. Même lorsque les études occupaient une place importante dans ma vie, j'ai toujours pu compter sur vous. Votre soutien a été une véritable force.

À **Adrien**, tu n'as rejoint l'aventure qu'en cours de route, mais tu en as sans doute connu l'une des étapes les plus mouvementées : celle de la rédaction de cette thèse. Merci pour ta patience face à mes moments de stress, d'agacement et parfois de découragement. Merci d'avoir su être présent, simplement, sans jamais ajouter de pression lorsque j'en avais déjà suffisamment. Ton soutien discret, ton écoute et la présence au quotidien ont été d'une aide précieuse au cours de cette dernière ligne droite. Je suis heureuse de pouvoir partager cela avec toi.

À **Katia et Cyrille**, merci d'avoir croisé ma route au début de mon parcours en pharmacie. Vous avez largement contribué à la professionnelle que je suis devenue. Au fil des années, vous avez été bien plus que de simples collègues. Vous m'avez accompagnée, conseillée et encouragée, j'ai toujours pu compter sur vous pour répondre à mes questions, partager votre expérience ou simplement me rassurer lorsque le doute s'installait. J'ai beaucoup de chance de vous avoir dans ma vie et de pouvoir vous compter parmi mes amis.

À **mes amis de pharmacie**, merci d'avoir partagé avec moi ces années qui ont sans doute été parmi les plus intenses de notre vie étudiante. Merci pour les heures passées à la BU, les révisions de dernière minute, mais aussi pour tous les moments qui ont permis de souffler : les pauses café, les soirées et les souvenirs que nous avons construits ensemble. Merci d'avoir fait partie de ces belles années.

À **mes grands-pères**, j'aurais aimé qui vous puissiez être présents pour partager ce moment avec moi. Même si vous n'êtes plus là aujourd'hui, votre amour, vos valeurs et les souvenirs que vous m'avez laissés continuent de m'accompagner chaque jour. Une part de ce que je suis et de ce que j'accomplis vous appartient. Je pense particulièrement à vous en ce jour si important.

À **mon papy Claude**, tu avais fait le calcul bien avant moi : selon toi, je serais docteure avant mes 32 ans. Aujourd'hui, je peux enfin te dire que tu avais vu juste. J'aurais aimé partager ce moment avec toi et voir ton sourire aujourd'hui.

À **mon papy Guiseppe**, finalement toutes ces heures passées à préparer tes piluliers du dimanche soir voulaient peut-être déjà dire quelque chose. À l'époque, c'était simplement un moment partagé, aujourd'hui, en devenant pharmacienne, je me plais à penser que ces petits gestes avaient déjà semé quelques graines de ma vocation.

À toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à l'aboutissement de ce travail, je vous adresse mes remerciements les plus chaleureux.

ABRÉVIATIONS

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

ADCC : cytotoxicité à médiation cellulaire anticorps-dépendante

ADCP : phagocytose dépendante des anticorps

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ALAT : Alanine-aminotransférase

ASAT : Aspartate-aminotransférase

AVQ : Activités de la Vie Quotidienne

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BTK : Tyrosine-kinase de Bruton

CDC : Cytotoxicité Dépendante du Complément

CIS : Syndrome Cliniquement Isolé

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CRC-SEP : Centres de Compétences et de ressources pour la Sclérose en Plaques

CRS : Syndrome de Relargage Cytokinique

CVS : Signe de la Veine Centrale

CYP : Cytochrome

DBP : D Binding Protein

DHO-DH : Dihydroorotate Déshydrogénase

EBV : Epstein-Barr Virus

EDSS : Expanded Disability Status Scale

ECG : Electrocardiogramme

FEVG : Fraction d'Éjection du Ventricule Gauche

GABA : Acide γ -aminobutyrique

GGT : Gamma-glutamyl transférase

HLA : Human Leucocyte Antigen

Hz : Hertz

ICAM : InterCellular Adhesion Molecule

IL : Interleukine

IFN : Interferon

IgG : Immunoglobuline de type G

IMC : Indice de Masse Corporelle
IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
LcB : Lymphocytes B
LcT : Lymphocytes T
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
LEMP : Leucoencéphalopathie Multifocale Progressive
LMA : Leucémie Myéloïde Aiguë
MBP : Myelin Basic Protein
MOG : Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
MSCs : Mesenchymal Stromal Cell
MSIF : Multiple Sclerosis International Federation
NFP : Numération Formule Plaquettaire
NFR2 : Nuclear factor (Erythroid derived 2) - like 2
NFS : Numération Formule Sanguine
NK : Natural Killer
NO : Monoxyde d'Azote
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORL : Oto-rhino-laryngologie
PA : Potentiel d'Action
PFN : Perforine
PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PRL : Anneau paramagnétique
RAP : Réactions Associées à la Perfusion
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
S1P : Sphingosine-1-Phosphate
SMD : Syndrome Myélodysplasique
SNC : Système Nerveux Central
SNP : Système Nerveux Périphérique
TCR : T Cell Receptor
TGF- β : Transforming Growth Factor Beta
TNF : Tumor Necrosis Factor

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

UI : Unité Internationale

VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VLA-4 : Very Late Antigen-4

VZV : Virus de la Varicelle et du Zona

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	24
LISTE DES TABLEAUX	26
INTRODUCTION	28
PREMIÈRE PARTIE : PRÉSENTATION DE LA PATHOLOGIE	29
I. ÉPIDÉMIOLOGIE	30
II. ÉTIOLOGIE.....	35
1. LES FACTEURS ENDOGÈNES.....	35
2. LES FACTEURS EXOGÈNES	36
A. La vitamine D	36
B. Le tabac.....	39
C. Infection par le virus d'Epstein-Barr.....	40
D. Obésité.....	42
E. Hypothèse du lien avec la vaccination contre l'hépatite B.....	44
III. PHYSIOPATHOLOGIE	46
1. RAPPEL SUR LE SYSTÈME NERVEUX CENTRAL.....	46
A. Organisation générale du système nerveux.....	46
B. Cellules du système nerveux	48
C. Transmission du message nerveux.....	50
IV. MÉCANISMES IMMUNOPATHOLOGIQUES.....	51
1. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES.....	51
V. ASPECTS CLINIQUES	54
1. DIFFÉRENTES FORMES CLINIQUES.....	54
A. La classification de Lublin de 1996.....	54
B. La classification de Lublin de 2013 et 2024.....	56
2. MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES ET CLINIQUES PRINCIPALES.....	58
3. SIGNES ÉVOCATEURS INITIAUX DE LA SCLÉROSE EN PLAQUES	59
A. Troubles de la sensibilité	59
B. Troubles oculaires	60
C. Troubles moteurs	60
D. Troubles de l'équilibre	60
E. Troubles cognitifs.....	60
F. Troubles de l'humeur	61
G. Troubles sphinctériens et génitaux.....	61
H. Troubles de la parole et de la déglutition.....	61
I. Fatigue.....	62

4. ÉVOLUTION ET PRONOSTIC CLINIQUE.....	62
VI. DIAGNOSTIC.....	63
1. L'IMAGERIE À RÉSONNANCE MAGNÉTIQUE.....	63
2. L'ANALYSE DU LIQUIDE CÉRÉBRO SPINAL.....	66
3. LE SYNDROME CLINIQUEMENT ISOLÉ.....	67
4. LE SYNDROME RADIOLOGIQUEMENT ISOLÉ.....	68
5. LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE McDONALD.....	68
6. L'ÉVALUATION DE LA MALADIE EDSS.....	70
DEUXIÈME PARTIE : STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ACTUELLE	72
I. LE TRAITEMENT DES POUSSÉES	73
1. LA CORTICOTHÉRAPIE.....	73
2. LES TRAITEMENTS NON SPÉCIFIQUES	75
A. Le traitement de la spasticité.....	75
B. Le traitement des troubles vésico-sphinctériens et sexuels.....	77
C. Le traitement des troubles digestifs.....	79
D. Le traitement des douleurs et manifestations paroxystiques.....	79
E. Le traitement des troubles cognitifs.....	80
II. LES TRAITEMENTS DE FOND	81
1. LES TRAITEMENTS DE PREMIÈRE INTENTION	82
A. Interférons bêta (Avonex, Plegridy, Betaferon, Rebif, Extavia).....	82
B. Acétate de glatiramère (Copaxone).....	84
C. Térfunomide (Aubagio).....	85
D. Diméthylfumarate (Tecfidera).....	87
E. Diroximel fumarate (Vumerity).....	89
F. Ponesimod (Ponvory).....	90
G. Ozanimod (Zeposia).....	94
H. Ocrelizumab (Ocrevus).....	95
I. Ofatumumab (Kesimpta).....	97
2. LES TRAITEMENTS DE SECONDE INTENTION	98
A. Fingolimod (Gilenya).....	98
B. Natalizumab (Tysabri).....	99
C. Cladribine (Mavenclad).....	101
3. LES TRAITEMENTS DE TROISIÈME INTENTION	103
A. Mitoxantrone (Novantrone).....	103
B. Alemtuzumab (Lemtrada).....	105
TROISIÈME PARTIE : NOUVELLES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES	107
I. LES TRAITEMENTS EN COURS DE DÉVELOPPEMENT	108

1. INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE BTK	108
2. AC ANTI-CD20 DE 2ND GÉNÉRATION	109
3. ANTI-OXYDANTS	110
4. ANTI-PROTÉASOME	111
5. REMYÉLINISATION	113
6. THÉRAPIE CELLULAIRE	114
A. Cellules CAR-T	114
B. Cellules souches mésenchymateuses	115
7. VACCINATION EBV	116
QUATRIÈME PARTIE : AMÉLIORATION DU PARCOURS DE SOINS	119
I. ÉTAT DES LIEUX DE L'ORGANISATION DES SOINS EN FRANCE	120
1. LA CONSULTATION INITIALE ET LE DIAGNOSTIC	120
2. SUIVI MÉDICAL SPÉCIALISÉ	120
4. RECONNAISSANCE ADMINISTRATIVE ET ACCOMPAGNEMENT SOCIAL	121
II. LES TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX	122
1. KINÉSITHÉRAPIE	122
2. ERGOTHÉRAPIE	123
3. ORTHOPHONIE	123
4. PSYCHOLOGIE	124
5. MÉDECINE COMPLÉMENTAIRE	125
III. RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE	126
1. VACCINATION ET PRÉVENTION DES RISQUES INFECTIEUX	126
2. ACCOMPAGNEMENT DE L'OBSERVANCE ET ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE	128
3. RÔLE PSYCHOSOCIAL ET SOUTIEN DU PATIENT	129
CONCLUSION	130
BIBLIOGRAPHIE	132

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1 : Pays ayant fourni des données épidémiologiques en 2020 (1)</u>	32
<u>Figure 2 : Proportion de pays ayant fourni des données épidémiologiques (1)</u>	32
<u>Figure 3 : Prévalence dans les différentes régions du monde (1)</u>	33
<u>Figure 4 : Répartition de la prévalence de la sclérose en plaques dans le monde (1)</u>	34
<u>Figure 5 : Pourcentages de femmes touchées par la sclérose en plaques en fonction des régions du monde (1)</u>	35
<u>Figure 6 : Métabolisme de la vitamine D (10)</u>	38
<u>Figure 7 : Risque de développer une SEP en fonction de la sérologie EBV (négative, positive ou séroconversion) (27)</u>	43
<u>Figure 8 : Schéma des lobes et circonvolutions de l'hémisphère cérébral gauche (48)</u>	48
<u>Figure 9 : Schéma illustrant un neurones et ses principales composantes (55)</u>	50
<u>Figure 10 : Schéma comparant les cellules immunitaires impliquées dans la sclérose en plaques à différents stades (63)</u>	54
<u>Figure 11: Formes évolutives de SEP (66)</u>	56
<u>Figure 12 : Comparaison des classifications de SEP : 1996 vs 2013 (65,67)</u>	58
<u>Figure 13 : Schéma récapitulatif des symptômes de la sclérose en plaques (71)</u>	60
<u>Figure 14 : IRM en séquence T2 - lésions périventriculaires apparaissant en hypersignaux (95)</u>	65
<u>Figure 15 : IRM en séquence T1 - lésions apparaissant sous forme de « trous noirs » dans la substance blanche (95)</u>	65
<u>Figure 16 : IRM en séquence T1 avec injection de gadolinium - lésions périventriculaires apparaissant hyper intenses (95)</u>	66
<u>Figure 17 : L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) Kurtzke JF (110) (111)</u>	72
<u>Figure 18 : L'échelle EDSS (110)</u>	72
<u>Figure 19 : Traitement de fond de la sclérose en plaques selon le VIDAL, dernière mise à jour le 09/12/2025 (131)</u>	82
<u>Figure 20 : Ensemble des stratégies thérapeutiques disponibles dans le traitement de la sclérose en plaques (133)</u>	83
<u>Figure 21 : Titration de dose à l'instauration d'un traitement par ponesimod (154)</u>	92
<u>Figure 22 : Distribution des récepteurs S1P sur les cellules du système nerveux central (156)</u>	92
<u>Figure 23 : Synthèse des examens de suivi obligatoires (158)</u>	93

Figure 24 : Exemple d'un schéma thérapeutique d'initiation de Mavenclad chez un patient de 67 kilos (181)	102
Figure 25 : Résumé du rôle des cellules souches mésenchymateuses (222).....	116

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 1 : Critères positifs et négatifs pour le CVS (106)</u>	66
<u>Tableau 2 : Critères de McDonald pour le diagnostic de la SEP-RR et de la SEP-PP (94,108)</u> ..	70
<u>Tableau 3 : Mécanisme d'action des corticoïdes (115)</u>	75
<u>Tableau 4 : Tableau récapitulatif des recommandations vaccinales chez les patients atteints de sclérose en plaques selon la SFSEP de 2024 (259)</u>	128

INTRODUCTION

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune du système nerveux central connue depuis la fin du XIX^e siècle. Il s'agit d'une pathologie inflammatoire chronique qui affecte le cerveau, la moelle épinière et les nerfs optiques. Le système immunitaire attaque par erreur la gaine de myéline qui entoure et protège les fibres nerveuses, ce qui perturbe la transmission de l'influx nerveux entre le cerveau et l'ensemble du corps, à l'origine de nombreux symptômes.

Cette maladie est présente notamment au niveau de l'hémisphère nord et affecte principalement le jeune adulte, en particulier la femme. Un certain nombre d'études a permis d'identifier les facteurs liés à l'apparition de la maladie : la génétique, les facteurs environnementaux tels que le virus d'Epstein-Barr, l'obésité, la carence en vitamine D en lien avec le manque d'exposition solaire ou encore le tabac.

Nous retrouvons trois formes connues de la maladie : la sclérose en plaques rémittente-récurrente, la sclérose en plaques progressive primaire et la sclérose en plaques secondairement progressive. Il s'agit d'une pathologie pouvant évoluer par poussées, ces dernières affectant particulièrement la qualité de vie des patients, il est essentiel d'optimiser notre stratégie thérapeutique.

Depuis le début du XXI^e siècle, l'amélioration de la connaissance de la maladie a permis une émergence de nouveaux traitements en lien avec une évolution positive de la prise en charge des patients. C'est pour cela que nous avons décidé de nous intéresser aux nouvelles stratégies thérapeutiques et à l'amélioration de la prise en charge des patients.

Dans cette thèse, nous décrirons dans un premier temps la sclérose en plaques, sa physiopathologie ainsi que l'ensemble des traitements disponibles puis nous nous pencherons sur les nouvelles voies de recherche. Enfin, nous traiterons de l'organisation du parcours de soins et de son amélioration.

Première partie : Présentation de la pathologie

I. Épidémiologie

La Fédération Internationale de la sclérose en plaques MSIF (Multiple Sclerosis International Federation), en collaboration avec l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a publié en 2020, la troisième édition de l'atlas de la sclérose en plaques (SEP) (1). Nous y retrouvons un ensemble de données sur cette pathologie afin de mieux l'appréhender et notamment sur sa répartition épidémiologique avec de nouvelles données d'incidence et de prévalence.

Pour cette édition, 138 pays participaient initialement à l'étude épidémiologique (1). Pour chacun des pays participants, un coordinateur avait pour mission de rassembler les données épidémiologiques. Ce coordinateur était un représentant de la MSIF, neurologue, chercheur ou épidémiologiste. La MSIF a mis en place une méthode simple afin de collecter les données à travers le monde ; il s'agissait d'un questionnaire disponible en ligne et traduit en anglais, français et espagnol. Les coordinateurs de chaque pays ont pu compléter les données entre septembre 2019 et mars 2020, soit pendant une durée de 7 mois. Nous retrouvons notamment dans ce questionnaire des notions d'incidence, de prévalence, de moyenne d'âge lors du diagnostic ou encore du type de sclérose en plaques. Quatre-vingts pays n'ont pas été inclus dans l'étude, soit parce qu'ils ne le souhaitaient pas, soit parce qu'aucun coordinateur n'y a été attribué. Quatorze pays (Bhoutan, Burundi, Cap-Vert, République centrafricaine, Djibouti, Kosovo, Kirghizistan, Laos, Népal, Niger, Porto Rico, Soudan, Timor-Leste et Togo) ont transmis leurs données à l'Atlas pour la première fois en 2020.

Dans cette analyse, l'objectif était de comparer les données recueillies en 2020 avec celles des années précédentes : 2008 et 2013 ; les pays ne répondant pas aux critères d'inclusion de l'étude n'ont pas été pris en compte dans cette troisième édition (1).

La figure 1 nous présente l'ensemble des pays ayant participé à l'étude, avec un total de 115 pays, soit 83% de l'ensemble des pays participants initialement à l'étude et environ 87% de la population mondiale.



Figure 1 : Pays ayant fourni des données épidémiologiques en 2020 (1)

Une seconde étude a été réalisée à partir des données précédentes. L'objectif était de classer les différentes régions selon la classification de l'OMS (Afrique, Amériques, Méditerranée orientale, Europe, Asie du sud-est et Pacifique occidental). La plupart des régions du monde ont fourni des données épidémiologiques, à l'exception de l'Afrique avec, seulement 56% des pays qui ont fourni des données épidémiologiques (Figure 2).

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 ayant fourni des données épidémiologiques (1)

Les données recueillies en 2020 ont permis de calculer le nombre de personnes vivant avec la sclérose en plaques, sous forme d'un taux de prévalence pour 100 000 habitants, ce dernier variant considérablement dans le monde. La prévalence globale de la sclérose en plaques est de 36 cas pour 100 000 habitants, équivalent à 1 personne sur 2 800. La MSIF a pu estimer à 2,8 millions de personnes touchées par la sclérose en plaques à travers le monde. La figure 3 permet d'estimer la prévalence de la pathologie dans les différentes régions du monde classées selon l'OMS. En Europe, la prévalence est de 133 pour 100 000 habitants, en Amérique de 112 pour 100 000 habitants, en Méditerranée orientale la prévalence est de 30 pour 100 000 habitants, en Asie du Sud-Est de 9 pour 100 000 habitants, enfin en Afrique et en Pacifique occidental, la prévalence est de 5 pour 100 000 habitants. Ces données permettent d'observer la présence de la SEP dans toutes les régions du monde, avec une prévalence nettement plus élevée en Europe et en Amérique (1).

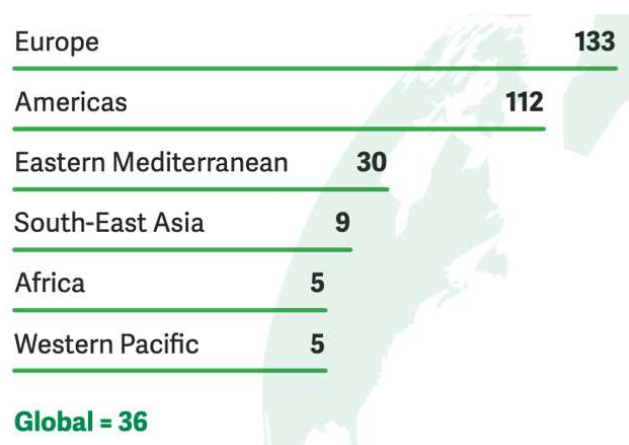


Figure 3 : Prévalence dans les différentes régions du monde (1)

En revanche, cette comparaison des prévalences mondiales présente des limites en lien avec différents facteurs comme les obstacles de diagnostic rencontrés dans certains pays, les différents profils ethniques ou démographiques, ou encore les différences de méthodologies des études telles que la taille de la population incluse ou les choix des critères diagnostiques.

De manière intéressante, un certain nombre d'études ont prouvé que la prévalence de la sclérose en plaques est liée à la latitude, les personnes vivant dans des pays proches de l'équateur possèdent un risque plus faible de développer une SEP, contrairement à celles vivant dans des pays à plus haute latitude (Figure 4). La supposition suggérée par ces données est que les personnes vivant dans des latitudes plus élevées perçoivent moins de rayons lumineux et possèdent par conséquent des niveaux de vitamine D plus faibles, cela expliquerait la relation avec la latitude. Nous développerons ce lien dans une prochaine partie.

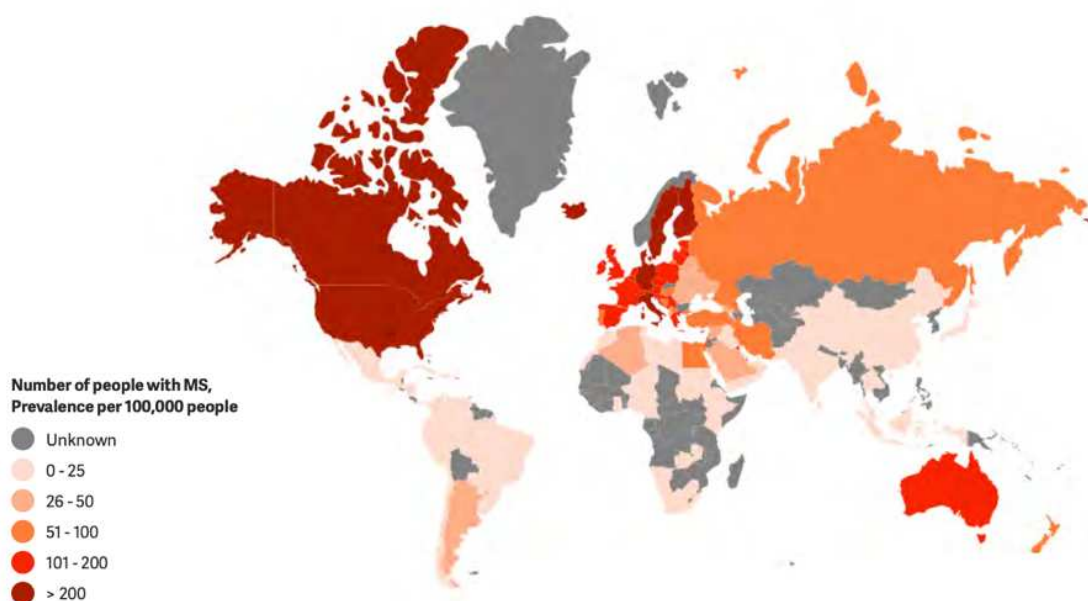


Figure 4 : Répartition de la prévalence de la sclérose en plaques dans le monde (1)

De plus, les précédentes éditions de l'Atlas datant de 2008 et 2013, ont montré qu'au moins deux fois plus de femmes (69%) que d'hommes (31%) sont touchées par la sclérose en plaques (Figure 5).

Ce déséquilibre est davantage marqué dans le Pacifique occidental et en Asie du Sud-Est, régions dans lesquelles les femmes sont trois fois plus nombreuses que les hommes. Sur la figure 5, étude regroupant 91 pays, nous observons les proportions de femmes atteintes de SEP, en fonction des régions du monde. Ainsi, dans le Pacifique occidental, 78% des patients atteints de SEP sont des femmes, 76% en Asie du Sud-Est, 71% en Amérique, 69% en Europe, 67% en Afrique et 66% en Méditerranée orientale.

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

Figure 5 : Pourcentages de femmes touchées par la sclérose en plaques en fonction des régions du monde (1)

Au sein même des régions, il existe des variations dans les proportions entre les sexes. Par exemple, dans la région de la Méditerranée orientale, le ratio moyen est de 2 femmes pour 1 homme mais il existe plusieurs pays où le nombre de femmes atteintes de SEP est 3, voire 4 fois supérieur à celui des hommes, tels que l'Égypte, l'Iran, les territoires palestiniens et le Soudan.

Il est primordial de comprendre au mieux les facteurs génétiques et environnementaux, augmentant le risque de développer une SEP chez les femmes. De plus, les inégalités et les obstacles liés au genre en matière d'accès aux soins de santé sont à examiner dans les différentes régions du monde afin de permettre aux femmes un accès rapide et facilité à un diagnostic et à un traitement.

L'âge médian du diagnostic de la sclérose en plaques est d'environ 32 ans dans l'ensemble des régions du monde et celui de l'ensemble des personnes touchées par cette maladie en France s'élève à 53 ans.

Alors qu'elle est plus souvent diagnostiquée chez de jeunes adultes âgés de 20 à 49 ans, la SEP se manifeste aussi chez des enfants ou des adultes d'âge mûr. 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). Même si cela pourrait être une sous-évaluation, car un grand nombre de pays n'ont pas pu fournir de données, il représente une hausse par rapport aux 7 000 cas selon l'atlas de 2013. Il est probable que cette hausse soit le résultat de plusieurs études de prévalence pédiatrique publiées depuis l'atlas précédent.

II. Étiologie

Bien que la sclérose en plaques ait été décrite pour la première fois par Charcot il y a plus d'un siècle et demi, les causes de cette maladie du système nerveux central restent encore peu connues. Il s'agit d'une pathologie multifactorielle.

1. Les facteurs endogènes

L'implication de l'hérédité génétique dans la sclérose en plaques a été établie très tôt. Des études sur la transmission interfamiliale ont établi que celle-ci ne se déclenche pas à la suite de l'expression d'un gène muté, mais par l'expression de plusieurs variants génétiques impliqués dans le mécanisme de l'inflammation. Cette combinaison de variants génétiques confère un risque augmenté de développer la maladie mais cette dernière n'est pas suffisante à elle seule pour que la sclérose en plaques se déclare. En revanche, elle constitue un terrain favorable à son développement, il s'agit d'une susceptibilité génétique.

Grâce à l'étude du génome humain dans sa totalité ces dernières années, il a été observé que certains gènes (fragments de chromosomes) ou certains variants de ces gènes (allèles) sont sur-représentés chez les patients atteints de SEP par rapport à la population générale. Le gène le plus sur-représenté fait partie du complexe majeur d'histocompatibilité HLA (Human Leucocyte Antigen) qui permet la présentation des antigènes aux cellules immunitaires. Selon la Fondation Charcot Stichting, le fait d'être porteur du gène HLA-DRB1*15 augmente le risque relatif de développer une SEP d'un facteur 3. Dans la population caucasienne, ce gène est présent chez environ 50% des patients atteints de SEP, et seulement 13% de la population non touchée par la maladie.

Par ailleurs, il a été démontré que certains gènes du CMH étaient sous-représentés chez les patients SEP et que leur présence jouait un rôle protecteur vis-à-vis de la pathologie ; par exemple le gène HLA-A*02 :01 diminuerait le risque de développer une sclérose en plaques d'environ 33% (2).

La sclérose en plaques n'est pas une maladie héréditaire mais l'incidence et la prévalence de celle-ci sont généralement plus élevées chez les membres d'une famille déjà atteinte de la SEP que dans la population générale (3).

De plus, il existe des facteurs génétiques de gravité, qui ne sont pas liés au risque de débuter une SEP mais plutôt au risque de développer une forme grave. Une étude reposant sur des données cliniques de plus de 22 000 patients vivants avec la SEP (4), en Amérique du Nord, en Europe et en Australie, a permis d'identifier une variante génétique. Il a été constaté que ce facteur est associé à un temps médian plus court avant le recours à une aide à la mobilité, soit un degré d'incapacité aggravé environ 4 ans plus tôt mais également un risque accru de formation de lésions associées à une neurodégénérescence et à la progression de la maladie.

Une variante génétique aurait été identifiée entre deux gènes, DYSF et ZNF638, le premier étant impliqué dans la reconstruction des cellules endommagées et le second aidant à contrôler les infections virales (5). Ces gènes ne sont pas des gènes de susceptibilité et ne sont pas liés au fonctionnement du système immunitaire et des mécanismes inflammatoires mais sont exprimés dans le système nerveux central et constituent un facteur génétique associé à la gravité de la SEP.

2. Les facteurs exogènes

Nous avons pu identifier certains facteurs environnementaux, en revanche aucune relation de causalité n'a été clairement mise en évidence (6).

A. La vitamine D

– Synthèse de la vitamine D :

Il existe différents types de vitamine D, nous retrouvons dans un premier temps la production de cholécalciférol ou vitamine D3. Cette substance est fabriquée dans la peau après une exposition au soleil. Le cholécalciférol est synthétisé à partir de la provitamine D3 (7-déhydrocholestérol). Après une exposition aux rayons ultraviolets UVB, la provitamine D3 est convertie en prévitamine D3. Puis, sous l'influence de la chaleur, la prévitamine se transforme en vitamine D3 (cholécalciférol). Cette dernière, toujours inactive, est véhiculée dans la circulation sanguine via une protéine appelée DBP (D Binding Protein). La première transformation a lieu au niveau du foie, comme indiqué sur la figure 6 ci-dessous, par le biais de différents cytochromes (CYP 27A1, 2R1, 3A4 et 2J2), dans lequel le cholécalciférol devient calcidiol (ou 25-hydroxycholécalciférol ou 25(OH)D), c'est cette substance qui sera dosée lors d'un prélèvement veineux pour évaluer le taux de vitamine D dans le sang. Aujourd'hui, il est recommandé d'avoir un taux de vitamine D entre 30 et 60 ng/mL ou 75-150 nmol/L (7).

Dans un second temps, le calcidiol est transféré vers les reins, organes dans lesquels il va subir une dernière transformation afin d'obtenir sa forme active, le calcitriol (1,25 dihydroxycholécalférol) (8). Le corps humain possède une capacité de production jusqu'à 10 000 UI de cholécalférol par jour, si ce dernier est exposé aux rayons du soleil, particulièrement l'été. Ce sont les adipocytes qui constituent le principal stockage de la vitamine D.

Ce processus varie d'un individu à l'autre et peut dépendre de différents facteurs tels que le vieillissement, la pigmentation de la peau, la présence de certaines pathologies comme les troubles hépatiques, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, l'obésité ou encore un manque d'exposition au soleil (9).

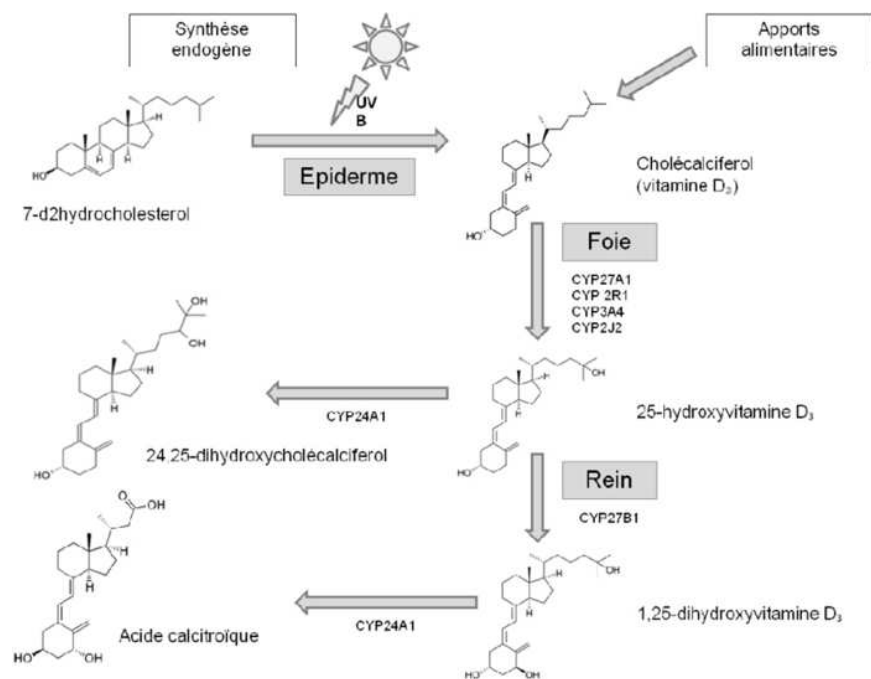


Figure 6 : Métabolisme de la vitamine D (10)

– Lien entre transformation et ensoleillement :

Comme expliqué précédemment ainsi que sur la figure 6, la conversion en vitamine D dépend de l'ensoleillement et particulièrement des UV-B. Plusieurs paramètres influencent le niveau d'ensoleillement tels que le lieu d'habitation, la saison, l'heure de la journée, la couverture nuageuse et même la pollution. Nous estimons qu'une exposition de 10 à 30 minutes de soleil aux alentours de 12h, plusieurs fois par semaine, est nécessaire au maintien du taux sanguin recommandé, mais une exposition plus longue peut permettre le stockage dans les adipocytes (11).

Un lien a été établi entre la latitude et le risque de SEP. En effet, il existe une prévalence minimale à l'équateur et une augmentation avec la latitude nord ou sud.

Au niveau mondial, nous observons un gradient de prévalence Nord-Sud inversement corrélé à l'ensoleillement (12). Par conséquent, le principal agent identifié est l'UV-B, impliqué dans la transformation du cholécalciférol en calcitriol actif (13).

– **Rôle de la vitamine D dans le mécanisme immunologique :**

En complément de son rôle dans le maintien de l'homéostasie osseuse, la vitamine D possède des capacités régulatrices dans d'autres domaines et notamment dans l'immunité. (14) Depuis plusieurs années, un certain nombre d'études a démontré que la vitamine D a pour effet d'améliorer l'état de santé des patients avec des effets immunologiques bénéfiques, particulièrement grâce à une stimulation des lymphocytes T régulateurs et de la production d'IL-10, associée à une diminution des lymphocytes pro-inflammatoires Th17, de l'IL-17 et une atténuation de l'immunoréactivité des lymphocytes B (13).

Selon l'étude EnvIMS réalisée en Norvège dans laquelle 1 717 témoins ont déclaré leur consommation de suppléments en vitamine D3 (notamment par l'huile de foie de morue), une utilisation de ces compléments à l'âge de 13 à 18 ans était associée à une réduction du risque de SEP. En revanche, une supplémentation durant l'enfance uniquement n'a pas modifié le risque de SEP. Ces données soulignent la corrélation entre une faible teneur en vitamine D et l'augmentation du risque de développer la pathologie (15). De plus, l'adolescence serait ici une période de sensibilité importante pour le développement de la SEP à l'âge adulte (16).

Chez les patients atteints par la SEP, certaines études associant des méthodes d'imagerie telles que l'IRM avec des concentrations sériques de vitamine D active élevées ont montré que des taux sériques élevés étaient associés à une diminution du nombre de nouvelles lésions. Cela suggère une action bénéfique de cette vitamine sur la composante inflammatoire de la pathologie. La supplémentation en vitamine D des patients atteints de sclérose en plaques semblerait avoir un impact positif sur la pathologie en limitant les poussées (17).

B. Le tabac

Deux milliards de personnes dans le monde fument des cigarettes, soit plus d'une personne sur quatre. La proportion de fumeurs atteints de SEP est supérieure à la proportion de fumeurs dans la population générale. La consommation de tabac expose à un risque important pour de multiples maladies notamment cardiovasculaires, de la sphère ORL ou encore certains cancers. Mais les risques associés concernent également la sclérose en plaques. (18)

– Risque de survenue de la SEP :

Certaines études ont permis de démontrer le lien entre la consommation de tabac et un risque plus élevé de développer une sclérose en plaques. En effet, les résultats nous rapportent une augmentation du risque de survenue de la maladie d'environ 1,5 fois plus élevé chez les sujets fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Cette augmentation du risque concerne les fumeurs mais également, dans une moindre mesure, les personnes exposées au tabagisme passif (19).

Le niveau de risque est étroitement corrélé à la durée de consommation et au nombre de cigarettes fumées, ce phénomène est appelé « effet dose-dépendant ». D'autres études ont ainsi mis en évidence une augmentation proportionnelle du risque de survenue de la maladie en fonction de la durée d'exposition au tabac consommé par les parents des patients atteints par une SEP avant l'âge de 16 ans (20). Par conséquent, en cas d'arrêt du tabac, l'augmentation du risque de développer une SEP peut persister pendant 5 ans. Il est considéré qu'il faut attendre environ 10 ans pour qu'un ancien fumeur voit son surrisque de présenter une SEP disparaître (19).

– Risque sur l'évolution de la SEP :

De plus, il a été démontré que les personnes touchées par la SEP et fumeuses présentent une maladie plus active que les personnes touchées non fumeuses. Selon une étude suédoise, l'évolution d'une forme récurrente-rémittente vers une forme secondairement progressive s'est produite en moyenne 8 ans plus tôt chez les patients suivis qui ont continué à fumer après le diagnostic par rapport à ceux qui ont arrêté de consommer du tabac (21).

Les patients fumeurs sont également exposés à un risque accru de détérioration de leurs capacités physiques, psychologiques et cognitives mais également à une accélération de la progression de la maladie comparativement aux non-fumeurs. Certains symptômes peuvent être intensifiés par la cigarette tels que la fatigue, la douleur, les atteintes cognitives (mémoire et réflexion), la faiblesse musculaire, l'aggravation des mouvements de la main ou du bras, les troubles de l'équilibre ou encore la perte de l'acuité visuelle (22).

Les différentes études actuellement publiées permettent ainsi de considérer que le tabac exerce une influence négative sur l'évolution de la sclérose en plaques (20).

– **Mécanismes impliqués :**

La consommation de tabac libère dans le corps différentes molécules toxiques qui provoquent une irritation notamment pulmonaire, à l'origine d'une inflammation locale puis systémique, délétère chez les personnes souffrantes de SEP (23).

De plus, le tabagisme provoque des maladies pulmonaires et cardiovasculaires comme des infarctus du myocarde ou des accidents vasculaires cérébraux, réduisant la capacité à pratiquer une activité physique adaptée. Toutes ces comorbidités altèrent la santé et le fonctionnement des personnes atteintes de SEP mais également leur espérance de vie (24).

C. Infection par le virus d'Epstein-Barr

Un rôle possible de l'Epstein-Barr (EBV) a été identifié dans la physiopathologie de certaines maladies inflammatoires, ou auto-immunes chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique et la sclérose en plaques.

– **Caractéristiques générales du virus / structure :**

Le facteur de risque infectieux associé le plus décrit dans la SEP est l'infection par le virus d'Epstein-Barr. L'EBV, appelé aussi virus de l'herpès 4 (HHV-4) appartient à la famille des *Herpesviridae* et à la sous famille *GammaHerpesvirinae* du genre *Lymphocryptovirus*.

Il s'agit d'un virus à ADN qui possède un taux d'infection global chez l'Homme supérieur à 90%, il est l'agent étiologique de la mononucléose infectieuse. Ce virus constitue également un haut risque d'apparition du lymphome de Burkitt (25).

La primo-infection par l'EBV durant l'enfance est généralement asymptomatique. En revanche lorsqu'elle apparaît à l'adolescence ou à l'âge adulte, environ la moitié des individus développe des symptômes appartenant au tableau clinique de la mononucléose infectieuse.

La période d'incubation est d'environ 30 à 50 jours et la plupart des patients présente la triade suivante : fièvre, pharyngite exsudative et adénopathie.

Le diagnostic de la mononucléose infectieuse s'effectue dans un contexte de symptomatologie caractéristique, par une sérologie pour l'EBV (26).

– **Hypothèses immunologiques du lien entre EBV et SEP :**

Des études américaines publiées par la revue Science en 2022 ont confirmé l'association forte entre l'infection par le virus EBV et la SEP avec un risque multiplié par un facteur 32 de développer la maladie dans les suites d'une séroconversion, dans un délai médian de 7,5 ans. (27) En effet, plusieurs hypothèses sont avancées concernant les mécanismes potentiels.

En périphérie, l'EBV serait responsable d'une activation et d'une migration dans le système nerveux central des lymphocytes T dirigés contre des antigènes myéliniques par mimétisme moléculaire. Par ailleurs, le virus pourrait induire des réponses par des cytokines pro-inflammatoires via les lymphocytes B et interférer avec la fonction régulatrice de l'IL-10, ce qui favorise la migration des cellules T auto réactives et des lymphocytes B vers le système nerveux central (28).

De plus, au sein du SNC, l'EBV entraînerait une réponse antivirale dirigée contre les cellules infectées, provoquant une réaction inflammatoire.

Une autre hypothèse repose sur l'existence d'une déficience des lymphocytes T CD8 à contrôler l'infection chez les hôtes susceptibles. Cela provoquerait une prolifération et une survie des lymphocytes B infectées et par conséquent, leur accumulation dans les structures lymphoïdes du SNC qui entraîne une exposition aux antigènes myéliniques, conduisant à l'inflammation (28).

Par ailleurs, chez les patients atteints de SEP, les titres d'anticorps anti-EBV et le taux de cellules T spécifiques à l'EBV sont augmentés par rapport à la population générale (27).

En 2022, une étude américaine portant sur une cohorte de plus de 10 millions de militaires américains, bénéficiant de prélèvements sanguins tous les 2 ans dans le cadre de dépistages systématiques, réalisés sur 20 ans, a été publiée par le Dr Björnevik.

Sur l'ensemble des hommes testés, 801 souffraient de SEP, parmi eux, un seul patient était négatif à l'EBV sur le dernier prélèvement, soit un risque de SEP multiplié par 26 si la sérologie est positive (HR = 26,5 ; IC95% : 3,7 – 191,6 ; p = 0,001). Le risque de SEP était multiplié par 32 chez les militaires ayant une séroconversion EBV par rapport à ceux restés négatifs (HR = 32,4 ; IC95% : 4,3 – 245,3 ; p < 0,001) (Figure 7) (27).

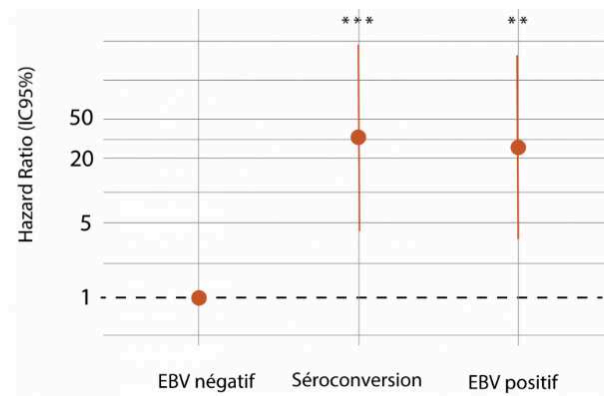


Figure 7 : Risque de développer une SEP en fonction de la sérologie EBV (négative, positive ou séroconversion) (27)

Les différents mécanismes expliquant cette corrélation restent des hypothèses mais les données épidémiologiques permettent de fournir des preuves solides entre l'infection par EBV et le risque de SEP.

D. Obésité

– Facteur de risque établi :

Au cours des dernières décennies, l'obésité s'est imposée comme un facteur de risque métabolique et cardiovasculaire mais également immunologique. Un certain nombre de données épidémiologiques mettent en évidence le rôle de l'obésité dans la susceptibilité aux maladies auto-immunes. Plusieurs études observationnelles ont suggéré qu'un indice de masse corporelle (IMC) élevé au début de l'âge adulte est associé à un risque accru de développer une SEP (29).

Parallèlement aux symptômes de la SEP, l'obésité joue un rôle significatif dans la détérioration de la locomotion. De plus, lors d'une atteinte cognitive intrinsèque à la SEP, l'obésité apparaît comme un facteur d'autant plus aggravant (30).

– Mécanismes impliqués entre obésité et SEP :

Chez les patients obèses, les cellules immunitaires entretiennent une inflammation chronique des tissus adipeux par une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α ou l'interleukine 6 (IL-6) (31). L'inflammation de bas grade causée par l'obésité favorise la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et l'activation des cellules immunitaires du système nerveux central, facilitant ainsi la formation de lésions démyélinisantes caractéristiques de la SEP.

De plus, il a été proposé que les hormones dérivées des adipocytes ou des macrophages, telles que la leptine ou l'adiponectine puissent être en lien avec le risque de survenue de la SEP. Les adipokines du tissu adipeux étant des molécules « signal », elles permettent d'envoyer des messages aux différents organes. La leptine par exemple, adipokine pro-inflammatoire produite par le tissu adipeux, est élevée chez les patients atteints de SEP. Cette hormone de la satiété effectue un rétrocontrôle sur le cerveau afin de limiter la prise alimentaire en fonction de la masse du tissu adipeux. Elle va moduler la réponse immunitaire grâce aux cytokines pro-inflammatoires et à l'activation des lymphocytes, favorisant ainsi une réponse Th1/ Th17 (32,33).

L'adiponectine quant à elle, agit sur le foie et le muscle en augmentant leur sensibilité à l'insuline ayant ainsi un rôle antidiabétique. Elle possède également des propriétés anti-inflammatoires (34). En revanche, cette dernière voit sa production diminuer en cas d'obésité favorisant davantage l'état inflammatoire (34).

Les adipokines pro-inflammatoires n'agissent pas seulement au niveau du tissu adipeux mais diffusent dans l'ensemble de l'organisme, l'inflammation n'est plus uniquement localisée dans le tissu adipeux et se généralise au corps tout entier. Nous assistons à une inflammation chronique à bas bruit, dépourvue de symptômes apparents (31,34).

Selon une étude chinoise de 2022 concernant le rôle des macrophages du tissu adipeux dans les maladies humaines, il a été constaté que les macrophages sont attirés dans le tissu adipeux comme un corps étranger. Ils s'accumulent autour des adipocytes et s'activent en libérant des molécules de signalisation pro-inflammatoires de manière inappropriée, cette rupture de tolérance étant similaire à celle retrouvée dans la sclérose en plaques (32).

D'autre part, la diminution de la biodisponibilité de la vitamine D chez les personnes obèses et l'altération de l'équilibre métabolique et hormonal pourraient contribuer à renforcer cette susceptibilité (35).

En résumé, bien que l'association entre l'obésité durant l'enfance ou l'adolescence et le risque de SEP n'a pas été clairement établie, cette dernière ne constitue pas seulement un facteur de risque métabolique mais elle pourrait également jouer un rôle clef dans la physiopathologie et la progression de la sclérose en plaques, ouvrant ainsi de nouvelles pistes pour la prévention et la prise en charge de la maladie (36).

E. Hypothèse du lien avec la vaccination contre l'hépatite B

- Virus de l'hépatite B :

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un virus hépatotrope, à l'origine d'infections aiguës, d'insuffisances hépatiques aiguës ou d'infections chroniques chez l'Homme. Ce virus appartient à la famille des *Hepadnaviridae*, famille des virus enveloppés dont l'information génétique est portée par une molécule d'acide désoxyribonucléique (ADN) circulaire double brin (ADNdb).

Le VHB est transmis par voie sanguine ou par d'autres fluides corporels (sperme et sécrétions vaginales). Les modes de transmission les plus fréquents résultent de l'exposition à de petites quantités de sang ou de fluides corporels, se produisant lors de la consommation de drogues injectables, d'injections ou de soins à risque, de transfusions de sang ou de produits dérivés pour lesquels il n'y a pas eu de dépistage, de rapports sexuels non protégés ou encore par transmission verticale de la mère à l'enfant durant l'accouchement (37).

L'hépatite B est la plus fréquente des hépatites virales. De nos jours, environ 350 millions de personnes souffrent d'une hépatite B chronique et il a été estimé que les complications cancéreuses de cette maladie provoquent un million de décès chaque année, faisant de l'hépatite B la deuxième cause de mortalité par cancer après le tabac (38,39).

- Programme de vaccination en France :

En France de nos jours, plus de 24 millions de personnes sont vaccinées et environ 1,5 milliard à travers le monde. Avant d'étudier l'hypothèse du lien entre l'apparition de SEP et la vaccination VHB, il est primordial de reprendre les principaux événements qui ont amené à cette situation. Durant les années 1990, l'OMS recommande la vaccination « universelle » des nourrissons et/ou préadolescents à tous les pays. Un programme de vaccination est alors lancé en France en 1994-1995, ciblant majoritairement les nourrissons par une intégration au calendrier vaccinal, mais également un programme de rattrapage en milieu scolaire pour les préadolescents, pour une durée de 10 ans. Le succès de cette campagne dépasse les objectifs et la France devient le premier pays du monde pour la couverture vaccinale du vaccin contre l'hépatite B (plus de 75 millions de doses fin 1997). En revanche, la cible primaire n'est que partiellement atteinte car moins de 30% des nourrissons sont vaccinés (40). La vaccination a concerné des tranches d'âge où la fréquence de la sclérose en plaques est la plus élevée.

Durant cette même période, la SEP est inscrite sur les listes Affection Longue Durée (ALD) de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie, qui a pu donner une impression d'augmentation du nombre de cas (41).

Un grand nombre de premières poussées de SEP ont pu, par hasard, survenir peu après une vaccination anti-HBV. C'est en 1998 précisément, face à l'ampleur de la médiatisation, que les pouvoirs publics interrompent la campagne de vaccination en milieu scolaire, malgré l'absence de preuves d'un lien quelconque. Cependant la vaccination des préadolescents en secteur libéral ainsi que celles des nourrissons et des professionnels de santé est maintenue (40).

– **Relation de causalité non établie**

Des études épidémiologiques ont été réalisées à la suite de ce programme afin d'estimer le risque éventuel d'un lien entre la vaccination anti-hépatite B et une première atteinte ou une rechute de SEP. Aucune de ces études internationales et validées n'a réussi à mettre en évidence une relation de causalité entre ce vaccin et la SEP. Les personnes vaccinées ne présentent pas plus de cas de SEP que celles qui ne le sont pas. En 2011, la Commission Nationale de Pharmacovigilance Française a, de ce fait, estimé que les données scientifiques disponibles n'avaient pas permis de démontrer l'existence d'une association significative entre le risque de survenue d'affections démyélinisantes centrales telles que la sclérose en plaques et la vaccination contre l'hépatite B (42).

Les données complémentaires recueillies depuis plus d'une quinzaine d'années confirment l'absence de lien entre la survenue d'une sclérose en plaques et la vaccination contre le virus de l'hépatite B (43). Le vaccin contre l'hépatite B n'étant pas associé à un surrisque de développer une SEP (44). Par ailleurs il n'est pas contre-indiqué en cas de SEP préexistante ou d'antécédent familial de SEP (45).

III. Physiopathologie

1. Rappel sur le système nerveux central

A. Organisation générale du système nerveux

– Système nerveux central

Le système nerveux central est composé de la moelle épinière et de l'encéphale. Celui-ci a pour fonction d'intégrer les informations, de les coordonner et de les moduler.

L'encéphale, protégé au sein de la boîte crânienne, se divise en 3 parties distinctes : le cerveau, le cervelet et le tronc cérébral. Il s'agit de la partie centrale du système nerveux central, lieu de transit des informations reçues et envoyées.

Située dans le canal vertébral qui relie l'encéphale au reste du corps, la moelle épinière quant à elle, est capable d'intégrer les informations de manière élémentaire, nous parlerons de reflexe élémentaire. Elle est protégée par les vertèbres cervicales, thoraciques et lombaires. (46)

- Le cerveau :

Dans l'encéphale, le cerveau surplombe le tronc cérébral, situé dans le prolongement de la moelle épinière et domine le cervelet, logé en arrière du tronc cérébral. L'ensemble est recouvert de membranes protectrices, les méninges, qui comprennent la dure-mère (située au contact de la boîte crânienne), l'arachnoïde et la pie-mère (directement sur le cerveau). Ces différents éléments baignent dans un liquide protecteur appelé le liquide céphalo-rachidien.

Le cerveau est extrêmement complexe. Il est composé de deux hémisphères, droit et gauche, reliés par une substance blanche formant un pont de fibres nerveuses que nous appelons le corps calleux. Ces deux hémisphères cérébraux sont recouverts d'une membrane grisâtre qui présente un aspect plissé, il s'agit du cortex cérébral. Les plis formés sont plus ou moins accentués, certains pouvant dessiner des sillons caractéristiques qui divisent les hémisphères en plusieurs lobes, eux-mêmes subdivisés en différentes circonvolutions. La scissure de Sylvius, le sillon de Rolando et le sillon perpendiculaire qui délimitent le lobe frontal à l'avant, pariétal au-dessus, occipital en arrière et les lobes temporaux de chaque côté (47) (Figure 8) .

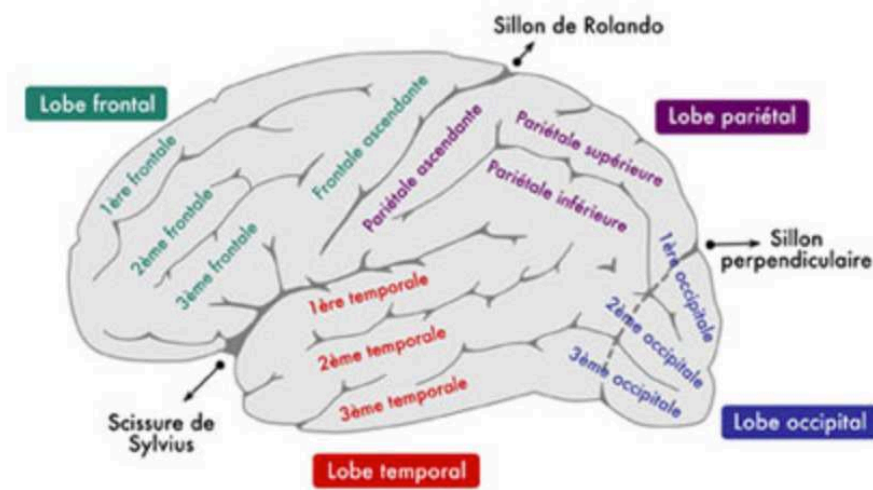


Figure 8 : Schéma des lobes et circonvolutions de l'hémisphère cérébral gauche (48)

Les hémisphères renferment des cavités remplies de liquide céphalo-rachidien, formant ainsi avec un troisième ventricule situé au centre du cerveau et un quatrième situé à la base de l'encéphale, entre le cervelet et le tronc cérébral, le système ventriculaire (47).

Le cerveau comprend deux types de substances : blanche et grise. La substance blanche renferme des fibres qui assurent la liaison nerveuse entre ses différentes parties. La substance grise rassemble quant à elle des milliards de cellules nerveuses, les neurones et les cellules gliales. Cette substance grise se répartie en deux zones, d'une part une couche qui tapisse la surface du cerveau, au niveau du cortex hémisphérique et cérébelleux et d'autre part des noyaux profonds (47).

- Le cervelet :

Le cervelet est situé sous le cerveau, dans la partie arrière de l'encéphale. Il est divisé en deux parties et contient également de la substance grise et de la substance blanche. Le cervelet est responsable des mouvements, de la posture, de l'équilibre, des réflexes, des actions complexes ainsi que de la collecte d'informations sensorielles du corps (49).

- Le tronc cérébral :

Le tronc cérébral est un faisceau de tissu nerveux situé à la base de l'encéphale. Il relie le cervelet et le cerveau à la moelle épinière. Ce dernier contrôle les fonctions vitales telles que la fonction respiratoire ou les battements du cœur (50).

– **Le système nerveux périphérique :**

Le système nerveux périphérique transporte les informations entre les organes et le système nerveux central afin que ce dernier récupère les données et envoie les actions appropriées. Il est composé des éléments suivants : des nerfs crâniens, ayant pour origine le système nerveux central ; des nerfs rachidiens, débutant au niveau de la moelle épinière ainsi que des ganglions spinaux, qui sont des relais neuronaux (51).

B. Cellules du système nerveux

– **Neurones :**

• Caractéristiques :

Les messages nerveux sont transportés au travers du système nerveux par des unités individuelles appelées neurones. Il s'agit de l'unité de travail de base de notre cerveau, cellule spécialement conçue pour transmettre l'information aux autres cellules nerveuses, musculaires ou encore glandulaires. Ce sont des cellules excitables non reproductibles, possédant une grande longévité (de la naissance à la mort de l'individu) (52). Leur métabolisme est intense, ils représentent environ 20% de la consommation énergétique quotidienne.

Les neurones représentent uniquement 10% des cellules du cerveau, l'autre proportion concerne les cellules gliales ne possédant pas d'activité électrique (53).

Chaque neurone est composé d'un corps cellulaire avec un noyau et un cytoplasme, ainsi que de prolongements cellulaires tels que des dendrites et un axone pouvant mesurer plus d'un mètre. Les dendrites débutent à partir du corps cellulaire et reçoivent des informations provenant d'autres neurones (54) (Figure 9).

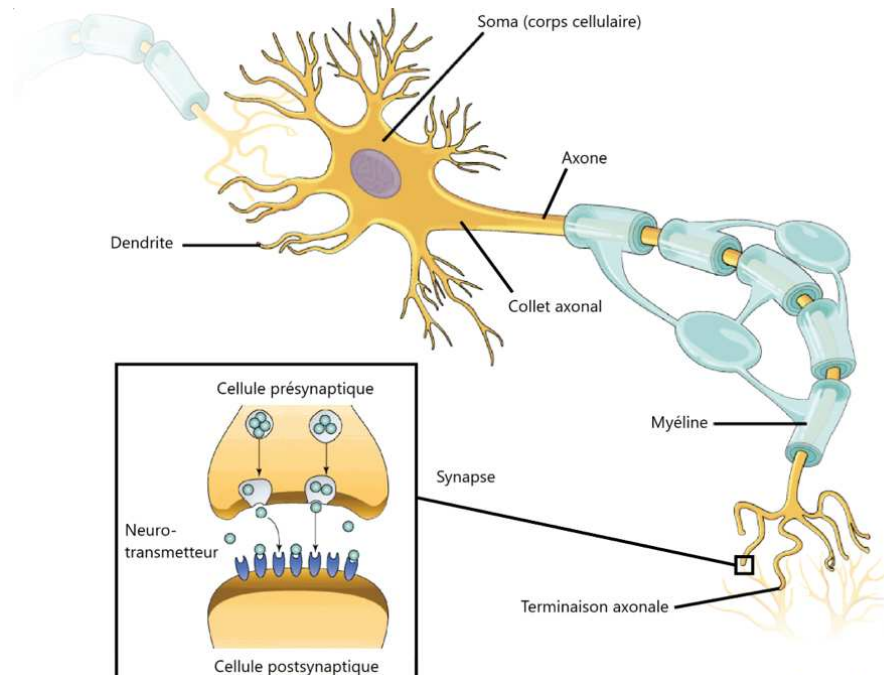


Figure 9 : Schéma illustrant un neurone et ses principales composantes (55)

- Classification :

Il existe trois types de neurones établissant un réseau de connexions essentiel au système nerveux. Nous retrouvons le neurone sensitif, capable de détecter l'information en périphérie pour la transmettre au SNC ; le neurone moteur spécialisé dans l'envoi de message débutant du SNC ; l'inter-neurone, dans le SNC, permettant la connexion entre un neurone sensitif et un neurone moteur (55).

- **Cellules gliales :**

Lorsque les neurones reçoivent ou émettent des messages, ils transmettent des impulsions électriques le long de l'axone. Afin d'améliorer la conduction de l'influx nerveux, de nombreux axones sont recouverts d'une gaine de myéline. Véritable isolant électrique, cette gaine est fabriquée par des cellules spécialisées nommées cellules gliales. Le cerveau en contient au moins dix fois plus que de neurones. Dans le SNC, les cellules gliales qui forment la gaine de myéline sont appelées oligodendrocytes et dans le SNP, elles sont appelées cellules de Schwann. Dans le système nerveux central, les oligodendrocytes jouent un rôle principal dans la production de la gaine de myéline malgré les zones d'interruptions appelées nœuds de Ranvier (46).

Elles permettent la fonction de soutien dans le système nerveux, remplissant les espaces vides entre les neurones, conférant ainsi une meilleure stabilité. Ces cellules gliales sont de différents types : astrocytes, oligodendrocytes et microglie.

Les astrocytes permettent de faciliter les échanges entre le milieu sanguin et le milieu extracellulaire des neurones, ils permettent des apports en sucre et en oxygène pour les neurones et l'évacuation des déchets cellulaires qu'ils produisent. Ils sont également un élément constitutif de la barrière hémato-encéphalique.

Les oligodendrocytes sont des cellules spécialisées qui forment des gaines de myéline autour des axones neuronaux dans le SNC, elles sont comparables aux cellules de Schwann dans le système nerveux périphérique.

Enfin, les cellules de la microglie participent à l'homéostasie du système nerveux central, elles constituent un premier niveau de défense contre les pathogènes, ce sont des macrophages résidents (46).

C. Transmission du message nerveux

– Conduction nerveuse :

Au sein du système nerveux, les informations sont conduites par le biais d'un signal électrique de dépolarisation de membrane, se propageant le long des axones et des dendrites. Ce signal est appelé potentiel d'action (PA), il se propage de façon transitoire, par des ions entrants et sortants à travers la membrane, et de façon unidirectionnelle, du dendrite vers le corps cellulaire et du corps cellulaire vers l'axone. Plusieurs potentiels d'action sont capables de passer dans une même fibre à une fréquence élevée (jusqu'à 300 PA en une seconde)(56).

Une fréquence de 300 PA par seconde signifie que le neurone émet 300 potentiels d'action en une seconde, ce qui correspond à une fréquence de décharge de 300 Hz. L'unité est une fréquence, exprimée en hertz, c'est-à-dire un nombre d'évènements par seconde (57).

– Transmission synaptique :

La transmission synaptique permet le passage d'une information nerveuse d'une cellule nerveuse à une autre. Le message arrivant à la terminaison d'un axone doit être transmis au dendrite d'un autre neurone au niveau d'une région appelée synapse. Il s'agit du point de rapprochement entre l'élément pré-synaptique (l'axone) et l'élément post-synaptique (le dendrite). L'information de type chimique, va être transférée par le biais de neurotransmetteurs. Au-delà de la synapse, le message reprendra sa forme électrique (57).

iv. Mécanismes immunopathologiques

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire auto-immune chronique du système nerveux central. Il s'agit d'une dysfonction du système immunitaire, provoquant un phénomène de démyélinisation au niveau de la substance blanche.

Sur le plan anatomopathologique, la SEP se caractérise par la présence de lésions du SNC appelées plaques. Ces plaques de démyélinisation sont observées dans l'ensemble de la substance blanche mais elles sont particulièrement fréquentes dans la région périventriculaire, les nerfs optiques, le tronc cérébral, le cervelet et la moelle épinière.

L'évolution de la sclérose en plaques est généralement rythmée par des épisodes aigus, appelés poussées, alternant avec des phases de rémission clinique.

Les symptômes résultent d'une diminution voire d'une disparition de communication entre certaines régions cérébrales et médullaires et les organes périphériques. Cette altération de la conduction nerveuse se manifeste par des troubles moteurs, sensitifs, ou visuels pouvant être responsables à long terme d'un handicap.

1. Physiopathologie de la sclérose en plaques

Comme expliqué précédemment, la physiopathologie de la sclérose en plaques est multifactorielle et repose sur des mécanismes immunologiques, inflammatoires et neurodégénératifs complexes et partiellement élucidés (58–60).

Dans un premier temps, une activation des cellules auto réactives en périphérie du système nerveux central serait à l'origine d'une rupture de tolérance. Cette activation serait le résultat d'un mimétisme moléculaire entre l'antigène d'un agent infectieux tel que l'EBV et le tissu nerveux, notamment un peptide de la myéline. L'inflammation au sein du SNC met en jeu des lymphocytes dirigés contre les antigènes de la myéline telle que la MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein) et la MBP (Myelin Basic Protein).

Les LT CD4 auto réactifs sont activés et reconnaissent l'un de ces antigènes comme un antigène du non soi, provoquant une réponse immunitaire comme le soi, responsable de cette rupture de tolérance impliquée dans la maladie.

L'activation des lymphocytes nécessite une interaction avec une cellule présentatrice d'antigènes (CPA). Les CPA portent à leur surface le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II, permettant de présenter l'antigène TCR présent à la surface des lymphocytes T CD4.

Au moment des poussées, il existe une augmentation de perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, variable dans le temps. Elle dépend de l'interaction entre VCAM 1 (Vascular Cell Adhesion Protein 1) et l'intégrine VLA-4 (Very Late Antigen 4).

Quand les lymphocytes ont traversé la BHE, ils rencontrent les cellules présentatrices d'antigènes du SNC comme les cellules microgliales. Une synapse immunologique se forme entre la cellule gliale et le lymphocyte T CD4 Th1, permettant une sécrétion de cytokines.

La réponse Th1 favorise la production de cytokines pro inflammatoires telles que l'IFN- γ (Interferon Gamma) et le TFN- α (Tumor Necrosis Factor), qui stimulent la libération de molécules toxiques pour la myéline (radicaux libres, NO et métalloprotéases). Ces cytokines pro-inflammatoires activent également les cellules résidentes (cellules microgliales et astrocytes), permettant une amplification de la réponse immune. En parallèle, lymphocytes T CD8 et les lymphocytes B, mais aussi les mastocytes présents dans le sang périphérique seront recrutés.

Le recrutement des LT CD8 cytotoxiques (61) favorise la libération de granules cytotoxiques : des protéines formant des pores, la perforine (PFN), et une famille de sérine protéases, les granzymes. La libération de molécules de perforine induit la formation de pores dans la membrane plasmique de la cellule cible, dans le cas de la SEP il s'agit de la gaine de myéline, favorisant ainsi l'entrée des molécules de granzyme. Ces 2 inducteurs (perforine et granzyme) vont cliver de nombreux substrats dont des molécules effectrices de l'apoptose comme les caspases, aboutissant à la mort de la cellule. Le recrutement des LcB et la présence d'anticorps anti-myéline vont permettre une activation du complément, entraînant l'élimination des agents pathogènes par les phagocytes.

L'accumulation de cellules en souffrance va entretenir un processus lésionnel de démyélinisation et une inflammation intra-cérébrale, responsable d'une dégénérescence irréversible.

La période d'inflammation dure quelques jours à quelques semaines.

Dans un second temps, un ensemble de mécanismes impliqués dans la réparation de la gaine de myéline se met en place afin de prévenir la neurodégénérescence. L'existence d'une remyélinisation spontanée des lésions de SEP a été démontrée en microscopie électronique par Périer et Grégoire en 1965 (62). Ce processus reposerait sur les précurseurs d'oligodendrocytes. Il semblerait que ces cellules soient issues de la zone sous ventriculaire, siège d'une oligodendrogénèse dans des conditions expérimentales de démyélinisation.

La myéline néoformée possède une épaisseur réduite ainsi qu'une longueur entre deux nœuds de Ranvier plus courte par rapport aux fibres non touchées. La remyélinisation est variable, elle peut concerner la périphérie de la plaque comme son ensemble, cette réparation pourra être corrélée avec l'apparition des diverses manifestations cliniques.

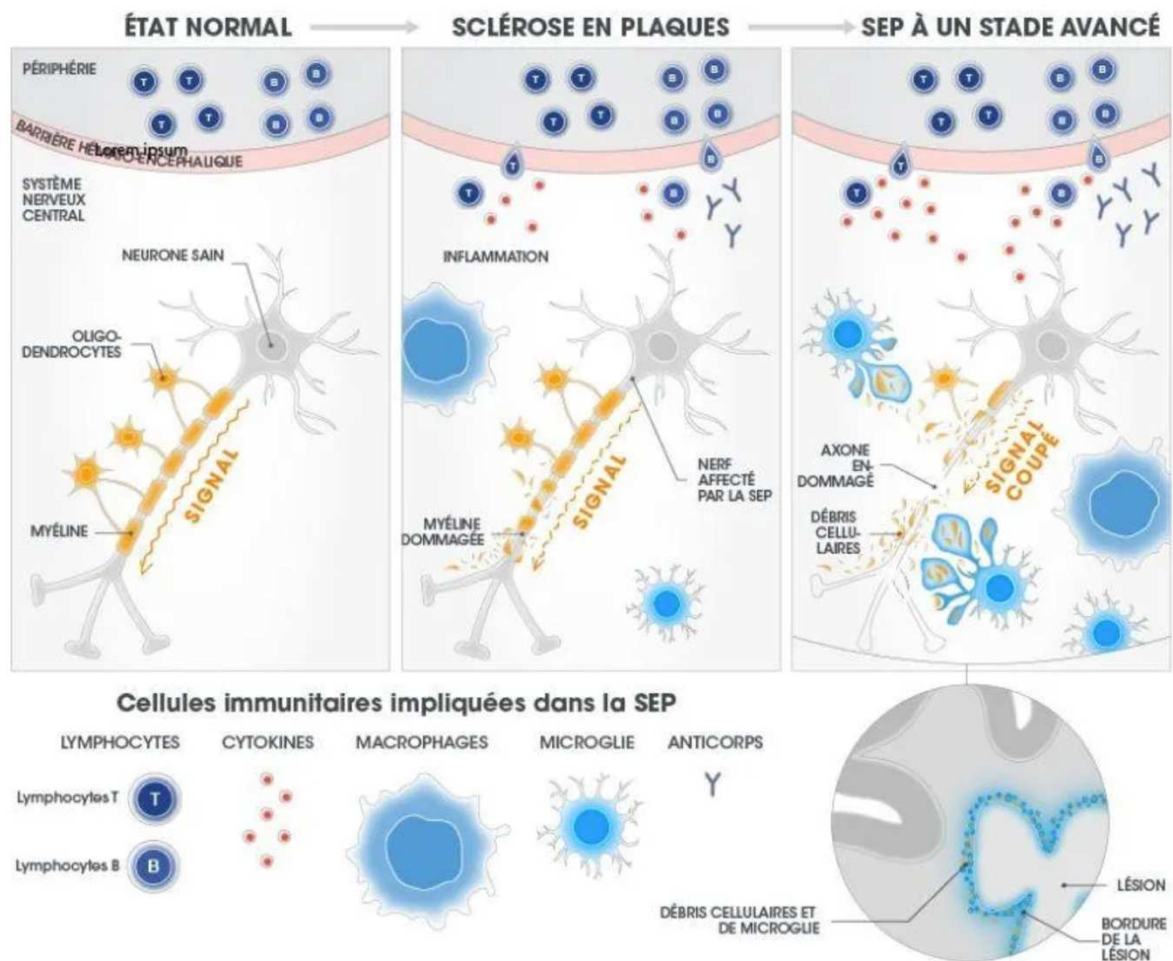


Figure 10 : Schéma comparant les cellules immunitaires impliquées dans la sclérose en plaques à différents stades (63)

V. Aspects cliniques

1. Différentes formes cliniques

La sclérose en plaques est la deuxième cause nationale de handicap acquis chez l'adulte jeune après les traumatismes. Cette pathologie évolue le plus souvent en deux phases : rémittente et progressive. Généralement, la SEP débute vers l'âge de 30 ans sous forme de poussées de symptômes transitoires, il s'agit de la phase rémittente. Ensuite, 10 à 20 ans après le début des symptômes, la phase progressive s'installe de façon continue, se manifestant par des symptômes résiduels permanents pouvant conduire à un handicap moteur ou cognitif (64).

A. La classification de Lublin de 1996

Le consensus de 1996 proposé par Lublin et ses collaborateurs, établit une classification des différentes formes ou stades cliniques de la sclérose en plaques. Il est retrouvé 3 phénotypes (Figures 11 et 12) : la forme rémittente-récurrente, la forme secondairement progressive, la forme primaire progressive (65).

Ces phénotypes peuvent être classés en deux catégories d'après l'anamnèse et l'évaluation clinique : les formes récurrentes et les formes progressives. Cependant, ces catégories ne donnent pas d'information sur les processus physiopathologiques responsables de l'évolution clinique d'un patient. La description précise des différents phénotypes de la SEP est essentielle pour permettre une communication de qualité avec les patients, estimer un pronostic de la pathologie, construire des essais cliniques et choisir un traitement de fond de façon éclairée.

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

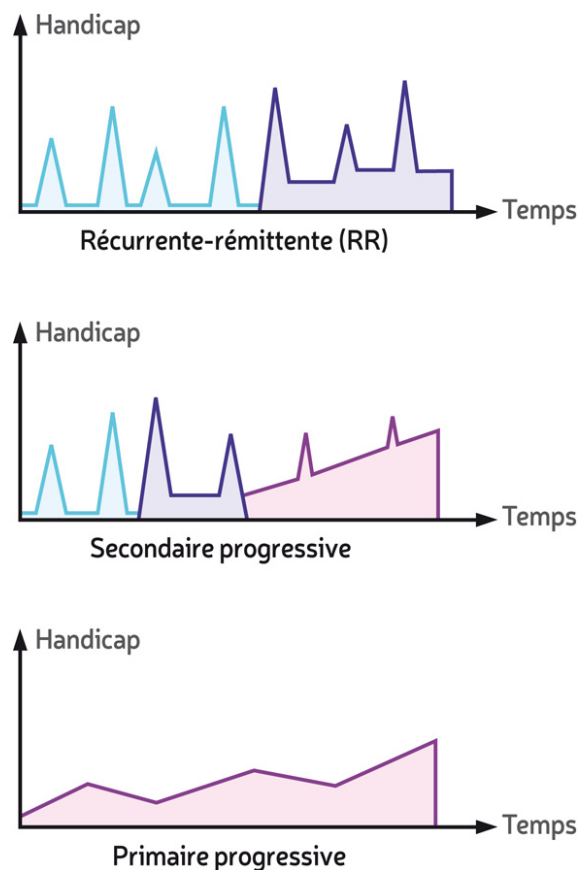
Il s'agit de la forme la plus fréquente en début de maladie (80 à 85% des cas de SEP). Cette forme est définie par des phases aiguës, les poussées. Ces différents symptômes sont intenses, ils peuvent durer quelques jours à un mois et alternent avec des périodes de rémission plus ou moins complète. Les périodes entre les poussées sont caractérisées par une absence de progression du handicap. L'état de santé ne se dégrade pas entre les poussées.

- **La sclérose en plaques secondairement progressive (SP) :**

Chez plus de la moitié des patients, cette forme apparaît généralement après cinq à vingt ans d'évolution de la forme rémittente. Elle peut être considérée comme une évolution à long terme de la SEP-RR. La SEP-SP se caractérise par une installation du handicap de façon lente et chronique.

- **La sclérose en plaques primaire progressive (PP) :**

Cette forme ne concerne que 10 à 15% des patients dès les premiers symptômes. Le handicap évolue rapidement et les symptômes se manifestent sans phase de rémission. La SEP primaire progressive se déclare généralement chez des personnes plus âgées, plutôt après l'âge de 40 ans et touche autant les femmes que les hommes contrairement aux autres formes déjà décrites.



Association Notre Sclérose

Figure 11: Formes évolutives de SEP (66)

B. La classification de Lublin de 2013 et 2024

Cette classification de 1996 a été révisée par le même groupe d'experts en 2013, puis récemment en 2024. Ces modifications ont permis d'intégrer les données cliniques, radiologiques et biologiques disponibles (Figure 12).

Cette nouvelle classification distingue deux phénotypes : (65,67)

- La forme récurrente rémittente : débutant par le syndrome cliniquement isolé, considéré comme la première manifestation clinique évocatrice de la SEP, mais ne remplissant pas les critères de diagnostic. Après l'apparition d'autres poussées la forme rémittente peut être classée en active ou non active.
- La forme progressive, qu'elle soit primaire ou secondaire, est divisé en quatre sous-types :
 - Active avec progression : caractérisée à la fois par des poussées et une aggravation du handicap
 - Active sans progression : caractérisée par des poussées sans évolution du handicap
 - Non active : marquée par une absence de poussées mais avec une aggravation du handicap
 - Stable : marquée par l'absence à la fois de poussées et d'évolution du handicap

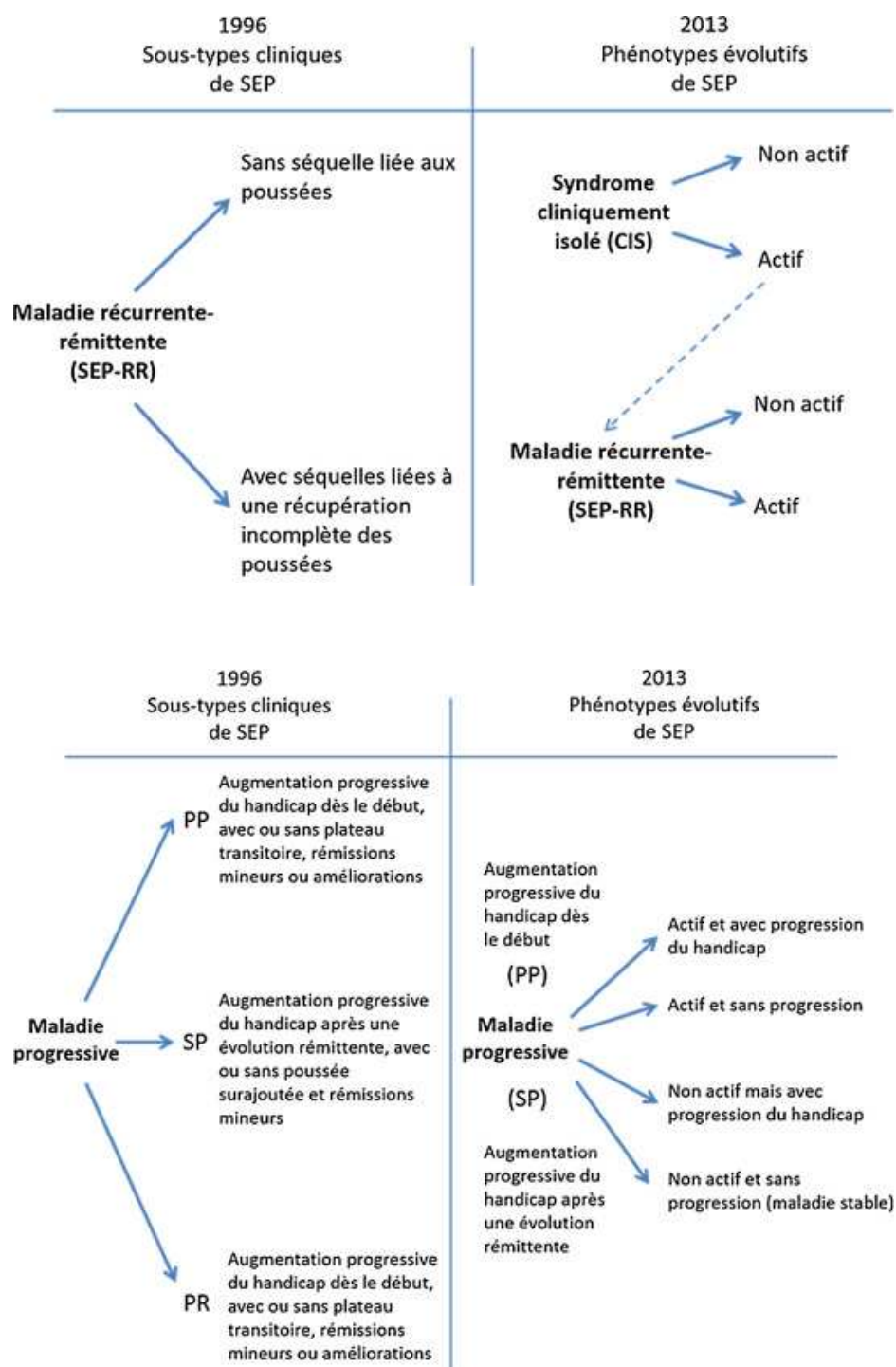


Figure 12 : Comparaison des classifications de SEP : 1996 vs 2013 (65,67)

2. Manifestations neurologiques et cliniques principales

La sclérose en plaques est définie par la présence de poussées, il s'agit d'une inflammation aiguë de certaines régions du système nerveux central entraînant l'apparition de nouveaux symptômes, la réapparition d'anciens symptômes ou encore l'aggravation de symptômes préexistants (68). Ces manifestations s'installent de manière aiguë en quelques heures à quelques jours, elles se stabilisent ensuite avec une régression plus ou moins complète en quelques semaines.

La durée d'une poussée est d'au minimum vingt-quatre heures, en dehors d'une période d'hyperthermie. Certaines poussées peuvent durer 2 à 6 semaines (69). Durant ces poussées, les patients peuvent constater une diminution de leur force musculaire pouvant atteindre les membres supérieurs et inférieurs, des troubles sensitifs tels que des fourmillements, une sensation de ruissellement le long d'un membre ou encore des troubles visuels avec une baisse de l'acuité visuelle et des douleurs périoculaires.

La phase de progression quant à elle correspond à l'aggravation lente et continue des symptômes neurologiques, en l'absence de poussée et de rémission, sur une période d'au moins 6 mois. Cette évolution est généralement irréversible. Elle débute plus tardivement, après 40 ou 50 ans. Il s'agit d'une des causes majeures de handicap chez les patients atteints de SEP (67).

Les symptômes de la SEP peuvent être extrêmement variés car dépendants de la zone du cerveau, de la moelle épinière ou des nerfs optiques, où se produit l'inflammation. La dissémination des lésions dans le temps et dans les différentes régions cérébrales et médullaires justifie l'hétérogénéité des symptômes chez un même patient mais également entre patients. Les symptômes peuvent être nombreux, visibles ou non (Figure 13) (70).

Les symptômes de la Sclérose en Plaques

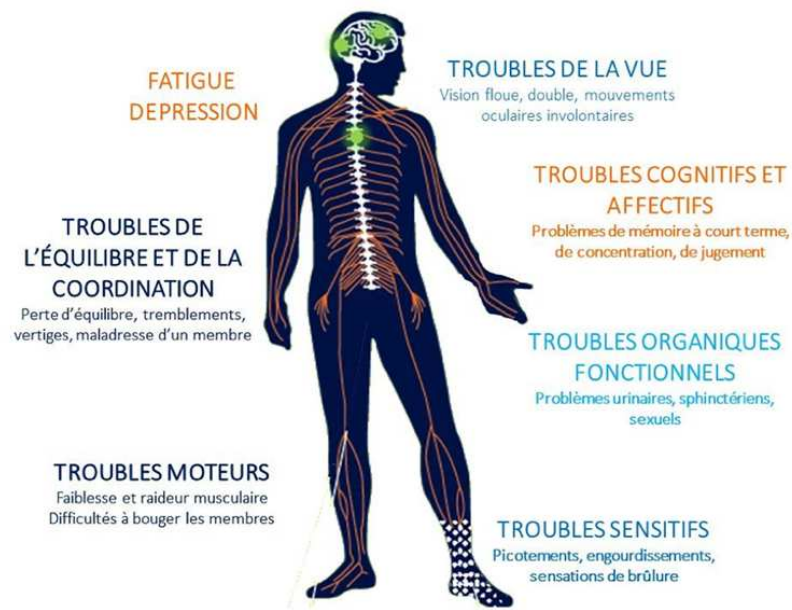


Figure 13 : Schéma récapitulatif des symptômes de la sclérose en plaques (71)

3. Signes évocateurs initiaux de la sclérose en plaques

La névrite optique (72) est l'une des premières manifestations de la maladie, chez 20 à 30% des patients. Dans ce cas, il est constaté une inflammation et une démyélinisation du nerf optique. La névrite se manifeste principalement par une perte de l'acuité visuelle sévère, uni- ou bilatérale, ainsi qu'une altération de la vision des couleurs. Elle devient subaiguë en sept à dix jours. Plus de 90 % des patients présentent des douleurs rétrooculaires, déclenchées ou aggravées lors des mouvements oculaires.

A. Troubles de la sensibilité

Les troubles sensitifs sont très fréquents et apparaissent généralement dès le début de la maladie, ils sont représentés par une diminution de la sensibilité (hypoesthésie) ou des douleurs (73).

Les patients décrivent des paresthésies, des paralysies faciales, des sensations de fourmillements ou de brûlures mais également des sensations d'engourdissement ou l'impression d'eau qui ruissèle sur leur peau (74).

Le signe de Lhermitte est un symptôme fréquent caractérisé par une sensation douloureuse de type décharges électriques parcourant le corps, déclenchée par une flexion du rachis cervical. Le plus souvent il est associé à une atteinte médullaire appelée myélite (74).

B. Troubles oculaires

Les lésions spécifiques de la sclérose en plaques peuvent toucher les muscles contrôlant la mobilité des yeux. Les symptômes oculomoteurs se traduisent par une diplopie, c'est-à-dire une vision double ou encore une oscillopsie caractérisée par une instabilité de ce qui est regardé, conséquence de mouvements involontaires des yeux.

La survenue de ces troubles oculaires correspond souvent à des poussées de la maladie. Ils régressent ensuite progressivement, sur plusieurs semaines (75,76).

C. Troubles moteurs

L'atteinte pyramidale est très fréquente chez les patients touchés par la SEP. Elle se manifeste par une faiblesse des membres inférieurs et une gêne à la marche. Ces troubles moteurs sont également présents sous forme d'une fatigabilité et d'une diminution de l'endurance. Les difficultés à la marche apparaissent généralement après quelques minutes d'effort. Ce déficit peut toucher les deux membres inférieurs mais également être localisés, pouvant affecter la spasticité ou la coordination des mouvements (77,78).

D. Troubles de l'équilibre

Les troubles de l'équilibre sont souvent rencontrés dans la sclérose en plaques, ils peuvent être causés par soit :

- Une origine vestibulaire, caractérisée par des vertiges rotatoires aggravés à la fermeture des yeux
- Une origine cérébelleuse, qui présente des troubles de l'équilibre sans vertige
- Une origine médullaire, pouvant entraîner un trouble de l'équilibre en rapport avec une atteinte proprioceptive

L'ensemble de ces troubles est responsable d'une difficulté à la marche et d'un risque de chute accru (79,80).

E. Troubles cognitifs

L'atteinte cognitive est caractérisée par une diminution de la vitesse de traitement de l'information. Les troubles cognitifs s'expriment notamment par des troubles de la concentration, le plus souvent associés à une fatigabilité. Les patients présentent un déficit d'attention ou de la mémoire (81,82).

F. Troubles de l'humeur

Les troubles de l'humeur sont assez variés : anxiété, syndrome dépressif ou encore modification du caractère. Certains considèrent qu'ils ne sont pas directement liés à la physiopathologie de la SEP mais plutôt de manière indirecte, résultat de l'annonce du diagnostic, des contraintes quotidiennes qu'imposent la pathologie ou encore de l'inquiétude de l'avenir (83,84).

G. Troubles sphinctériens et génitaux

Les troubles vésico-sphinctériens sont très fréquents dans la SEP et retentissent considérablement sur la qualité de vie des patients, les principaux symptômes sont les suivants :

- Miction impérieuse (besoin irrépressible et soudain d'uriner)
- Pollakiurie (envie fréquente d'uriner)
- Incontinence urinaire (pertes urinaires involontaires)
- Dysurie (difficultés à vider la vessie)
- Énurésie (miction involontaire, le plus souvent nocturne)

Les troubles rectaux, tels que l'incontinence rectale ou la constipation, et les troubles sexuels sont fréquemment associés aux troubles urinaires.

Ces symptômes sont présents à différents degrés chez 80 à 90% des patients au cours de la maladie. Ils apparaissent en moyenne six ans après le début des symptômes neurologiques (85,86).

H. Troubles de la parole et de la déglutition

Des troubles de la déglutition, des difficultés de langage ou à trouver les mots peuvent apparaître chez les patients. Une prise en charge par un orthophoniste est conseillée afin de limiter le risque de fausses routes (87).

I. Fatigue

La fatigue est l'un des symptômes les plus souvent rapportés par les patients. Elle se définit par un manque subjectif d'énergie physique et/ou mentale, qui interfère avec la capacité à effectuer une activité quotidienne et habituelle, impactant fortement la qualité de vie du patient. Ses causes ne sont pas clairement identifiées, il peut s'agir d'une conséquence de l'état inflammatoire et des lésions du système nerveux ou encore être le résultat des contraintes imposées par l'ensemble des symptômes (88,89).

4. Évolution et pronostic clinique

Le pronostic général de la SEP est très variable et va dépendre de la localisation des zones de démyélinisation ou encore de la charge lésionnelle sur l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) au début de la pathologie.

L'espérance de vie n'est que peu réduite, d'environ six à sept ans en moyenne, conséquences des divers handicaps. L'évolution est moins souvent sévère depuis l'utilisation des thérapies immunologiques (90). En effet, avant l'ère des traitements, il était considéré qu'un tiers des malades atteints de SEP devrait un jour utiliser un fauteuil roulant.

Un certain nombre de facteurs cliniques prédictifs d'évolution ont pu être mis en évidence par les chercheurs. L'âge de début des symptômes jeune, un long délai entre les deux premières poussées ou encore la forme RR semblent plutôt de meilleur pronostic. En revanche, les SEP débutantes après 40 ans, plutôt de forme primaire progressive avec une atteinte motrice sont de mauvais pronostic (91).

VI. Diagnostic

Il n'existe pas de test permettant de faire le diagnostic de la SEP. Ce dernier repose sur des critères évoluant avec le temps et une meilleure connaissance de la pathologie. Il est cependant basé sur un faisceau d'arguments (92) :

- Les signes cliniques décrits précédemment
- Le terrain : âge, sexe, facteurs extrinsèques et intrinsèques
- La dissémination dans l'espace des poussées et des lésions. Elle correspond à l'atteinte de plusieurs zones du SNC. Cette dissémination 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 se définit comme la succession d'épisodes neurologiques dans le temps (névrite optique à un temps t et syndrome pyramidal l'année suivante). Elle peut être mise en évidence cliniquement (l'intervalle minimal d'un mois est requis entre deux poussées) mais aussi à l'IRM, soit par l'apparition de nouvelles lésions sur des IRM successives, soit par l'association de lésions prenant et ne prenant pas le contraste
- L'inflammation du liquide céphalo-rachidien (LCR) recherchée lors de la ponction lombaire
- L'absence d'atteinte générale pouvant expliquer les troubles neurologiques.

1. L'imagerie à résonnance magnétique

Devant des manifestations cliniques évocatrices d'une SEP, l'IRM médullaire permet de confirmer la suspicion d'une atteinte inflammatoire du système nerveux central notamment devant une myélite ou une névrite optique. L'IRM médullaire ainsi que l'IRM encéphalique sont deux examens nécessaires afin d'établir un diagnostic de sclérose en plaques (92).

Durant l'IRM encéphalique, les lésions apparaissent sous la forme d'hypersignaux de la substance blanche sur les séquences T2 (Figure 14). Ces signaux représentent des taches blanches à l'IRM en séquence T2 en T2/FLAIR (fluid attenuation inversion recovery). Les lésions peuvent également apparaître en hyposignal sur les séquences T1, sous forme de « trous noirs » à l'IRM (Figure 15). Après une injection de produit de contraste tel que le gadolinium, ces lésions récentes généralement de moins d'un mois, apparaissent en hypersignal T1 (Figure 16). Les lésions sont majoritairement situées dans la substance blanche périventriculaire, avec un grand axe perpendiculaire à l'axe des ventricules. Elles peuvent également être juxta-corticales (au contact du cortex), sous-tentorielles (dans le cervelet ou le tronc cérébral) ou médullaires. Elles sont de forme ovoïde et mesurent plus de trois millimètres.

L'IRM médullaire peut être envisagée si les symptômes relevés évoquent une localisation médullaire ou si le nombre et la localisation des hypersignaux cérébraux ne sont pas suffisants pour poser le diagnostic de sclérose en plaques (93).

Selon les critères les plus récents de McDonald datant de 2024, le diagnostic de SEP peut être posé devant un tableau clinique typique, dès la première poussée, à condition qu'il soit constaté une dissémination spatiale (deux localisations différentes, soit cliniquement soit dans deux des quatre zones stratégiques à l'IRM) et une dissémination temporelle (lésions d'âges différents observées par une prise de contraste). Dans le cas où ces critères ne seraient pas constatés, une IRM est réalisée environ trois mois après la première poussée, afin d'observer une dissémination temporelle et/ou spatiale (94).

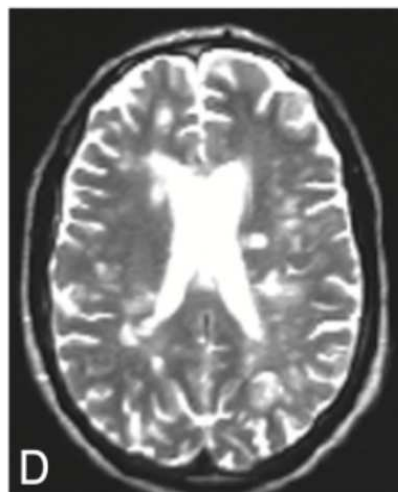


Figure 14 : IRM en séquence T2 - lésions périventriculaires apparaissant en hypersignaux (95)

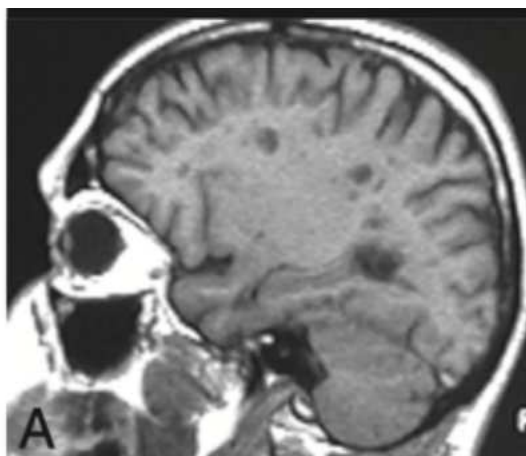


Figure 15 : IRM en séquence T1 - lésions apparaissant sous forme de « trous noirs » dans la substance blanche (95)

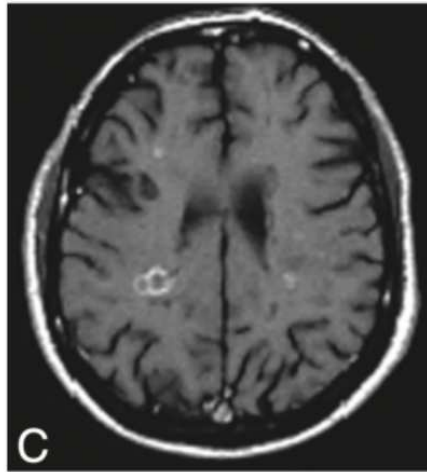


Figure 16 : IRM en séquence T1 avec injection de gadolinium - lésions périventriculaires apparaissant hyper intenses (95)

La révision des critères de McDonald amène de nouveaux marqueurs IRM (6) : l'élévation de l'index des chaînes légères kappa dans le LCR et le signe de la veine centrale (CVS) pouvant servir de critère additionnel en l'absence de dissémination temporelle et spatiale avérée.

Le signe de la veine centrale est un biomarqueur radiologique qui correspond à l'imagerie à un vaisseau visible sous forme d'une hypo intensité au centre d'une lésion. La NAIMS (North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative) a proposé des critères de standardisation pour le diagnostic du CVS (Tableau 1) (106,107).

Critères d'identification de la veine centrale	Critères d'exclusion de la veine centrale
Apparaît comme une fine ligne hypo intense ou un petit point hypo intense	La lésion a un diamètre de < 3 mm dans n'importe quel plan
Peut être visualisée dans au moins 2 plans IRM perpendiculaires, et apparaît comme une ligne mince dans au moins un plan	La lésion fusionne avec une autre lésion
A un petit diamètre apparent (< 2 mm)	La lésion a plusieurs veines distinctes
Traverse partiellement ou entièrement à travers la lésion	La lésion est mal visible (mouvement ou artefacts liés à l'IRM)
Est positionnée au centre de la lésion	

Tableau 1 : Critères positifs et négatifs pour le CVS (106)

Le rôle de ces biomarqueurs devient prépondérant dans la SEP. En effet lorsque, cliniquement, un patient montre des symptômes typiques et qu'en imagerie sont retrouvées au moins deux localisation de dissémination spatiale, alors la présence de six CVS est suffisante pour poser le diagnostic.

2. L'analyse du liquide cérébro spinal

L'inflammation du SNC peut être mise en évidence par l'analyse du LCR, grâce à la réalisation d'une ponction lombaire. Le LCR est considéré comme inflammatoire si des bandes oligoclonales (96) sont présentes et/ou si l'index IgG est augmenté ($> 0,7$). L'index IgG augmenté correspond à une sécrétion intrathécale d'IgG. La mise en évidence de cette synthèse intrathécale permet de contribuer aux critères de diagnostic de la SEP (97).

Certains autres éléments ont été identifiés, ils possèdent moins de valeur diagnostique mais peuvent alerter sur des diagnostics différentiels quand leur valeur n'est pas dans les normes habituelles. La protéinorachie peut être augmentée dans un quart des cas, tout en restant inférieure à 1 g/L. La cytorachie, composée en grande partie de lymphocytes et de plasmocytes est supérieure à 4 éléments/mm³ mais inférieure à 50 éléments/mm³.

Dans 70% des cas, une augmentation des gammaglobulines dans le LCR est présente, alors que la concentration sanguine est normale (92).

L'examen du LCR n'est pas réalisé systématiquement si les critères diagnostiques sont déjà identifiés, il permet d'aider à l'élimination des diagnostics différentiels.

3. Le syndrome cliniquement isolé

Le syndrome cliniquement isolé (CIS) est un stade initial de la SEP, ne remplissant pas les critères de diagnostic et indique la probabilité de développer la maladie. Généralement, une atteinte du système nerveux par l'organisme est presque immédiatement associée à une SEP, mais cela ne s'applique qu'après au moins deux épisodes. Pour les patients n'ayant connu qu'un seul épisode, il peut s'agir d'un syndrome cliniquement isolé. Le premier épisode de symptômes peut durer entre vingt-quatre heures et trois mois, et est causé par l'inflammation ou la démyélinisation d'une ou plusieurs régions du SNC (98).

La symptomatologie est partagée entre la SEP et le CIS, il est retrouvé notamment :

- Des engourdissements d'un ou de plusieurs membres
- Des sensations de « choc » lors des mouvements cervicaux
- Des tremblements
- Un manque inhabituel de coordination
- Une baisse de l'acuité visuelle
- Des troubles de l'élocution
- Des étourdissements

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 à l'IRM, similaires à celles observées dans la SEP, le patient a 60 à 80% de risque de subir un second épisode neurologique et de recevoir un diagnostic de sclérose en plaques.
- Risque faible de développer une SEP : lorsque le CIS n'est pas accompagné de lésions cérébrales à l'IRM, le patient a 20% de risque de développer une SEP ultérieurement.

Certaines recherches recommandent de ne pas débiter de traitement contre la SEP lors d'un CIS notamment à cause des effets secondaires indésirables que ce dernier pourrait entraîner. En revanche, certains préconisent une modification du mode de vie et notamment un arrêt du tabac. Aucune preuve n'a été établie mais comme expliqué précédemment, le tabagisme augmente le risque de progression de la maladie. Il est également prouvé que le fait de maintenir un poids sain et de rester actif peut réduire les risques d'évolution vers une SEP. Enfin, un faible taux de vitamine D augmenterait les risques de transformation du CIS en SEP, dans ce cas une supplémentation est recommandée (99).

4. Le syndrome radiologiquement isolé

Le syndrome radiologiquement isolé (RIS) (100) correspond à la découverte fortuite d'hypersignaux de la substance blanche encéphalique caractéristiques d'une maladie inflammatoire démyélinisation de type SEP, à l'occasion d'une IRM effectuée pour un motif sans rapport : dans le cadre de céphalées ou d'un traumatisme crânien.

Il s'agit d'une forme présymptomatique de la SEP nécessitant d'écarter toute autre histoire neurologique et toute anomalie de l'examen physique pouvant supporter l'hypothèse d'une poussée clinique inflammatoire ancienne passée inaperçue. Cependant les personnes concernées ne présentent aucun symptôme de la SEP, ni d'antécédent clinique de crise démyélinisante ou de détérioration neurologique (101).

Les études observationnelles ont souligné un risque d'évolution vers la SEP de près de 5 à 10 ans avec une stratification du risque basée sur des facteurs radiologiques, démographiques et biologiques (102).

Les critères diagnostiques de 2023 (103) de syndrome radiologiquement isolé sont les suivants :

- Présence de lésions ovoïdes, bien limitées, de taille supérieure à 3 mm²
- Régions périventriculaires, juxta-corticales, sous-tentorielles ou médullaires impliquées
- Ne correspondant pas à des anomalies de nature microvasculaire ou non spécifique

5. Les critères diagnostiques de McDonald

Les critères diagnostiques de McDonald(94) consistent en un ensemble de lignes directrices destinées à aider les neurologues à poser de façon exacte le diagnostic de SEP. Ces critères ont été élaborés et publiés pour la première fois en 2001, réunis avec la National MS Society et menés par le docteur Ian McDonald. Ils ont été révisés au cours du temps notamment en 2005, 2010, 2017, et récemment en 2024 afin de permettre un diagnostic plus précoce et plus précis (104).

Outre les quatre localisations définissant la dissémination spatiale (périventriculaires, juxta-corticales, sous-tentorielles et médullaires), une cinquième est dorénavant à prendre en compte : le nerf optique. Cette dernière apporte une meilleure sensibilité sans perte de spécificité de diagnostic.

	Présentation clinique	Lésions	Paramètres supplémentaires
SEP avec évolution par poussées (forme récurrente-rémittente, SEP-RR)			
1	≥ 2 poussées cliniquement prouvées	≥ 2	Aucun
2	≥ 2 poussées cliniquement prouvées	1 ¹	Aucun
3	≥ 2 poussées cliniquement prouvées	1	Dissémination spatiale soit une poussée cliniquement prouvée liée à une deuxième lésion cliniquement prouvée et séparée spatialement ou une preuve de dissémination spatiale visible lors de l'IRM
4	1 poussée cliniquement prouvée	≥ 2	Dissémination temporelle soit une poussée supplémentaire cliniquement prouvée ou une preuve de dissémination temporelle visible lors de l'IRM ou une bande oligoclonales dans le LCR qui n'apparaissent pas dans le sérum
5	1 poussée cliniquement prouvée	1	Dissémination spatiale ET temporelle
SEP primaire progressive (SEP-PP)			
6	≥ 1 an de progression clinique du handicap sans poussée		Au moins deux des trois points suivants - au moins une lésion en T2 : périventriculaire, corticale/juxta corticale ou infratentorielle - au moins deux lésions en T2 visibles lors de l'IRM du rachis - détection de bandes oligoclonales d'IgG dans le LCR

¹ainsi que des indices d'une poussée antérieure sur la base d'une lésion clairement localisable

Tableau 2 : Critères de McDonald pour le diagnostic de la SEP-RR et de la SEP-PP (94,108)

6. L'évaluation de la maladie EDSS

Créée en 1983 par le neurologue américain John Kurtzke, l'EDSS (Expanded Disability Status Scale) est une échelle utilisée pour évaluer le handicap d'un patient, de façon harmonisée et objective d'un pays à l'autre. Elle se concentre notamment sur l'évaluation clinique et neurologique des symptômes (109).

Ce score permet d'évaluer la sévérité de la SEP mais également de permettre l'évaluation de la progression de la pathologie. L'EDSS repose sur l'examen clinique neurologique défini par sept systèmes fonctionnels : (109)

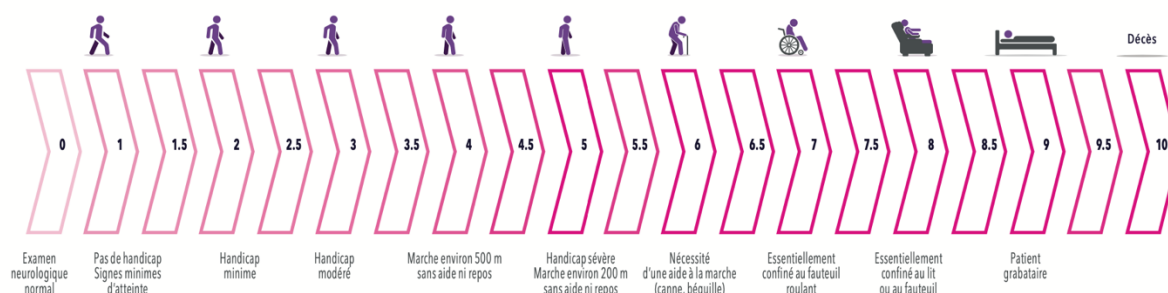
- La fonction pyramidale (0 – 5)
- La fonction cérébelleuse (0 – 5)
- La fonction du tronc cérébral (0 – 5)
- La fonction sensitive (0 – 6)
- La fonction des sphincters intestinal et vésical (0 – 6)
- La fonction visuelle (0 – 6)
- La fonction mentale (0 – 5)

Grâce à ces fonctions organisées en plusieurs grades, le score EDSS du patient est calculé. Le score global se mesure sur une échelle de 20 niveaux (de zéro à dix par demi-points)(Figure 17 et 18) (109). Les points suivants sont à noter :

- Un score à zéro correspond à l'absence de handicap et le fonctionnement normal du cerveau.
- Un score situé entre un et quatre équivaut à une incapacité légère ou modérée.
- Un score situé à six équivaut à un handicap assez sévère notamment une aide à la marche.
- Un score à sept équivaut à un patient qui n'est plus capable de faire quelque pas, il est confiné au fauteuil roulant.
- Un score à dix correspond au décès du patient.

SCORE	CRITÈRES	SCORE	CRITÈRES
0	Examen neurologique normal → tous systèmes fonctionnels (SF) à 0 ; SF 1 cérébral acceptable.	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.
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions → SF 1, à l'exclusion du SF cérébral.	6.0	Aide unilatérale (canne, 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+.
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF → plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF cérébral.	6.5	Aide permanente bilatérale (canne, canne anglaise, béquille) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter → En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+.
2.0	Handicap minime d'un des SF → 1 SF 2, les autres 0 ou 1.	7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec une aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins 12h par jour → En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+ ; très rarement, SF 5 pyramidal seulement.
2.5	Handicap minime dans 2 SF → 2 SF 2, les autres 0 ou 1	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+.
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 ambulateur.	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.
3.5	Totalement ambulateur, 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.	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.
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF 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.	9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger → En général SF 4+ dans plusieurs systèmes.
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 300 m environ sans aide ni repos.	9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer → En général SF 4+ dans presque tous les systèmes.
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.	10.0	Décès lié à la SEP.

Figure 17 : L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) Kurtzke JF (110) (111)



Deuxième partie : Stratégie thérapeutique actuelle

I. Le traitement des poussées

1. La corticothérapie

A. La posologie

Lorsqu'il est nécessaire de traiter une poussée de SEP, les corticoïdes seront utilisés en première intention, en l'absence de contre-indication (infection active ou vaccination récente à un vaccin vivant), par voie intraveineuse à forte dose et durant une courte période (112). Par exemple, méthylprednisolone, appartenant à la famille des corticostéroïdes, 500 mg à 1 g par jour pendant 3 à 5 jours. Lorsque la voie intraveineuse ne peut être utilisée, un traitement per os à une dose de 0,6 à 1 mg/kg/jour et de même durée peut être proposé au patient. (113) Cette corticothérapie permet de réduire la durée et l'intensité des poussées, les premiers effets de la méthylprednisolone sont ressentis après huit à dix jours mais la récupération peut prendre plusieurs semaines (112).

B. Mécanismes d'action

Tous les médicaments glucocorticoïdes ont un mécanisme d'action commun. Ils agissent en modulant l'expression génique d'un certain nombre de protéines impliquées dans la réaction inflammatoire.

Les principaux effets recherchés des glucocorticoïdes en thérapeutique sont les suivants :

- Effet anti-inflammatoire : afin de limiter la symptomatologie, action inflammatoire sur un certain nombre d'organes, appareils, tissus, sièges d'inflammation. Il s'agit d'une action symptomatique
- Effet immunosuppresseur : ils possèdent des propriétés immunosuppressives, notamment dans le traitement des maladies auto-immunes (114).

La pharmacodynamie des effets utiles en clinique sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Effets pharmacologiques	Mécanisme d'action	Conséquences biologiques
Effets anti-inflammatoires	Inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α) 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 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 de répression de facteurs ou de gènes indispensables à la vie cellulaire	Mort cellulaire

Tableau 3 : Mécanisme d'action des corticoïdes (115)

C. Tolérance et effets indésirables

Les différents effets indésirables des glucocorticoïdes sont liés à leurs propriétés. Les effets sont dose-dépendants et temps-dépendants, si la durée du traitement est supérieure à une semaine. La nature du glucocorticoïde, la voie et le mode d'administration influencent également la survenue des effets indésirables. Il est possible d'en observer certains durant les bolus (114) :

- Rougeur du visage, bouffées de chaleur
- Goût métallique dans la bouche
- Tachycardie, palpitations
- Œdème des membres inférieurs
- Troubles digestifs (brûlures d'estomac)
- Risque infectieux
- Hyperglycémie
- Excitation, troubles de l'humeur et troubles du sommeil

2. Les traitements non spécifiques

A. Le traitement de la spasticité

La prise en charge de la spasticité repose sur la kinésithérapie avec une réalisation d'étirements passifs afin de lutter contre l'hypertonie et les rétractions ostéotendineuses mais aucune atténuation au long cours n'a été constatée.

Des traitements médicamenteux sont proposés dont il existe trois principales catégories (116) :

– Les GABA - mimétiques : le baclofène et les benzodiazépines

Le baclofène agit comme agoniste des récepteurs GABA_B pré et post-synaptiques du SNC. Il permet d'augmenter l'inhibition présynaptique qui débute au niveau de la moelle épinière, ce qui freine la transmission du stimulus.

Les benzodiazépines potentialisent l'action centrale du GABA à son site récepteur GABA_A dans le SNC.

– **Les agonistes $\alpha 2$ adrénergiques à action centrale : tizanidine et clonidine**

La tizanidine est un agoniste $\alpha 2$ centraux qui développe une activité relaxante musculaire centrale par son action sur la moelle épinière, par une augmentation de l'inhibition présynaptique des motoneurones. Ce traitement est disponible en accès compassionnel (AAC) pour les patients traités depuis plusieurs années.

La clonidine est un antihypertenseur d'action centrale, agissant comme agoniste partiel des récepteurs $\alpha 2$ centraux permettant ainsi de diminuer le tonus sympathique.

– **Les antispastiques d'action périphérique : dantrolène et la toxine botulique**

Le dantrolène est un myorelaxant qui agit directement sur la contraction des fibres musculaires striées. Il ne modifie pas la conduction nerveuse mais agit par inhibition de la libération de calcium au niveau du réticulum sarcoplasmique, bloquant le couplage excitation-contraction dans les cellules musculaires.

Pour les toxines botuliques de type A et B (SNAP-25 et synaptobrévine), l'injection intramusculaire va bloquer la libération d'acétylcholine dans les terminaisons nerveuses, entraînant ainsi une relaxation des muscles. Dans certains cas de spasticité localisée, une injection peut être proposée au patient notamment lorsqu'il existe un varus équin (malformation congénitale dans laquelle le pied et la cheville sont tordus, pied-bot).

La principale difficulté de ces traitements réside dans le fait qu'un certain degré de spasticité est souvent nécessaire pour conserver un minimum de tonus musculaire. Seul le patient et l'évaluation du bénéfice fonctionnel permettront de juger de la dose efficace afin d'éviter la douleur liée à la spasticité.

En cas d'insuffisance d'efficacité des différentes molécules, la pose d'une pompe de baclofène peut être discutée avec une période de test durant laquelle un cathéter est implanté au niveau de la colonne vertébrale afin de pouvoir tester différentes doses et de juger de l'efficacité du traitement avant la mise en place d'une implantation définitive (117).

Une piste thérapeutique est l'utilisation de cannabis médical (association de tétrahydrocannabinol et du cannabidiol). Le mécanisme d'action suspecté est un abaissement du seuil de la douleur permettant de réduire la spasticité. Actuellement en France, le cannabis médical n'est disponible que dans le cadre d'une expérimentation médicale pilotée par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé), seuls les médecins formés peuvent le prescrire, et seuls les pharmaciens autorisés et formés peuvent le dispenser (118).

Depuis 2013, les patients présentant un trouble de la marche et de l'équilibre avec un EDSS entre 4 et 7 peuvent bénéficier d'un traitement par la fampridine (*Fampyra*). Cette molécule agit par blocage des canaux potassiques et augmentation de la durée et de l'amplitude des potentiels d'action. Le passage de l'influx nerveux serait ainsi augmenté au niveau des axones dont les gaines de myéline sont lésées (119).

B. Le traitement des troubles vésico-sphinctériens et sexuels

Les troubles vésico-sphinctériens sont très fréquents dans la SEP et retiennent considérablement sur les activités de vie quotidienne et la qualité de vie des patients. Chez près d'un patient sur dix, ces troubles peuvent avoir un retentissement organique avec un préjudice uronéphrologique. Une prise en charge au long cours est donc indispensable. Les dépistages précoces permettent la mise en place de traitement de première ligne (120).

En cas de symptômes d'hyperactivité vésicale, la prescription de médicaments anticholinergiques est recommandée, associés à des laxatifs si besoin, tandis que les symptômes de dysurie seront plutôt traités par des alpha-bloquants (121).

– Anticholinergiques : fesoterodine, oxybutynine, solifénacine, tolterodine, trospium

Ce type de médicaments est indiqué dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale. Ils agissent par inhibition de la contraction du détrusor (couche de muscle lisse située dans la paroi de la vessie) en bloquant les récepteurs muscariniques, provoquant ainsi le relâchement de ce muscle. Les principaux effets indésirables sont les suivants : sécheresse de la bouche, constipation, maux de tête, étourdissement, somnolence et sécheresse oculaire.

– **Alpha-bloquants : alfuzosine, doxazosine, silodosine, tamsulosine, terazosine**

Les alpha-bloquants agissent par blocage des récepteurs α -1-adrénergiques du muscle lisse du sphincter interne de l'urètre, permettant ainsi la relaxation du sphincter interne. Certaines précautions sont à prendre notamment concernant les interactions médicamenteuses rencontrées avec ces molécules (antihypertenseurs, antiviraux, inhibiteurs puissants du CYP3A4). De plus, un certain nombre d'effets indésirables peuvent apparaître. Il conviendra au professionnel de santé qualifié d'adapter la thérapeutique à son patient atteint de sclérose en plaques.

Malgré l'existence d'un effet intéressant de ces traitements, le sondage intermittent reste la technique qui s'approche le mieux de la miction normale, méthode parfois difficile à accepter par le patient malgré l'amélioration très nette du matériel de sondage ces dernières années (122).

Des dysfonctionnements sexuels peuvent se manifester tant chez l'homme que chez la femme. La sclérose en plaques affectant principalement les jeunes adultes, ce symptôme peut avoir des répercussions plus significatives sur la relation de couple. Il est essentiel d'aborder le sujet avec son neurologue. Chez la femme, il s'agit le plus souvent d'une baisse de sensibilité ou de douleurs. Les douleurs peuvent être traitées par les mêmes molécules que les autres douleurs neuropathiques. Pour les autres symptômes, il peut être proposé des crèmes lubrifiantes. L'utilisation de vibrateurs intravaginaux semble améliorer la sensibilité locale.

Chez l'homme, la principale plainte est liée aux troubles de l'érection. Il n'y a qu'un seul médicament remboursé pour cette indication (*Edex* en injection intra caverneuse).

Cependant les molécules plus récentes comme les inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (tadalafil, sildénafil, vardénafil) ont démontré leur intérêt dans la SEP, mais ne sont pas remboursées. Ces mesures thérapeutiques ne sont significatives que lorsqu'elles sont associées à un soutien psychologique, ces symptômes s'accompagnant souvent d'une baisse de la libido et d'un isolement familial et conjugal pour le patient (123,124).

C. Le traitement des troubles digestifs

Les troubles digestifs dans la SEP n'ont pas de spécificité et sont, dans la majorité des cas, une constipation. Cette constipation est identique à celle retrouvée dans les maladies neurologiques et est souvent multifactorielle (défaut d'hydratation, traitement de type anticholinergique, ralentissement de la motricité colique). Les solutions apportées vont être basées sur des règles hygiéno-diététiques avec un apport de fibres suffisant, une hydratation d'au moins un litre et demi d'eau par jour, riche en magnésium (type Hépar). Il pourra être proposé des laxatifs voire des lavements mais ce type de prescription doit être limité dans le temps (125).

L'incontinence anale est, en revanche, plus rare mais très invalidante pour les patients. L'évacuation rectale régulière par des suppositoires d'Eductyl peut apporter une aide intéressante. Les tampons obturateurs, pris en charge par la Sécurité sociale, peuvent apporter un certain bien-être aux patients, particulièrement dans leur vie quotidienne (126).

D. Le traitement des douleurs et manifestations paroxystiques

La douleur est un symptôme courant de la SEP. Environ 20% des patients qualifient leur douleur de sévère et 20% ont des douleurs au quotidien. Les douleurs sont caractéristiques de la maladie et peuvent revêtir différentes formes : persistante ou fluctuante, localisée ou diffuse, isolée ou associée à des pertes de sensibilité, spontanée ou ne survenant qu'au contact. Elles peuvent également être secondaires à la raideur, et aux spasmes liés à la maladie.

Il s'agit de douleurs neuropathiques, liées à une lésion du système nerveux. Généralement les antalgiques classiques comme le paracétamol et les anti-inflammatoires sont peu efficaces. L'utilisation de dérivés morphiniques, d'antiépileptiques ou encore d'antidépresseurs peuvent s'avérer nécessaires (127).

– Antiépileptiques : prégabaline et gabapentine

La prégabaline et la gabapentine sont des antiépileptiques indiqués dans les épilepsies partielles en association chez l'adulte, mais elles sont aussi indiquées dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte. L'action de ces molécules repose sur un double mécanisme. Premièrement, elles interviennent sur l'excitabilité des neurones au niveau des canaux calciques voltage-dépendants membranaires en réduisant l'influx de calcium. Elles agissent également en majorant l'action inhibitrice du GABA au niveau de la transmission GABAergique,

Les principaux effets indésirables de ces traitements sont la somnolence, et les étourdissements, il convient donc d'instaurer ce traitement de manière progressive afin de limiter au maximum ces effets et d'améliorer la tolérance du patient (128).

– **Antidépresseurs : duloxétine, amitriptyline**

Ces molécules empêchent la recapture et entraînent donc l'inactivation de la noradrénaline et de la sérotonine dans les terminaisons nerveuses. En effet, il semblerait que ces neurotransmetteurs soient impliqués dans la voie de la douleur. Un délai de 3 à 6 semaines est nécessaire avant d'observer les premiers effets bénéfiques du traitement. Durant cette période, une augmentation progressive des doses est recommandée afin de limiter les effets indésirables des antidépresseurs (nausées, vomissements, fatigue, somnolence) (129).

Lorsque la douleur neuropathique persiste plus de 6 mois malgré un traitement adéquat, une prise en charge par une équipe spécialisée dans le traitement de la douleur peut être envisagée.

E. Le traitement des troubles cognitifs

Il est possible que des troubles cognitifs soient présents chez les personnes atteintes de SEP. Il ne s'agit pas de perte de mémoire ou d'orientation comme dans la maladie d'Alzheimer, mais ces atteintes peuvent s'apparenter à des troubles de la concentration ou de rapidité d'exécution. Ces dernières pouvant conduire à des conséquences sur le plan professionnel. Il n'existe pas de traitement médicamenteux pour ces symptômes, en dehors de ceux de la maladie en elle-même qui freinent l'évolution des lésions. Il est donc suggéré une réadaptation cognitive individuelle ou collective qui a récemment montré ses avantages sur la vie quotidienne (130).

II. Les traitements de fond

Lorsque le diagnostic d'une SEP est établi, l'instauration rapide d'un traitement de fond est préconisée afin de limiter la fréquence des poussées et la progression du handicap à court terme. Le traitement de fond doit répondre à trois critères principaux : il doit empêcher l'apparition de nouvelles poussées, limiter l'apparition de nouveaux symptômes pouvant altérer la qualité de vie du patient et aucune nouvelle lésion ne doit apparaître à l'IRM. (131)

L'efficacité du traitement est constatée environ 4 à 6 mois après l'initiation, si l'observance est bonne.

Le choix des thérapeutiques décrites ci-dessous doit se faire en fonction de leur profil de tolérance, des modes d'administration, des préférences des patients ainsi que de l'ensemble des données cliniques et d'imagerie disponibles (132) (Figure 19 et Figure 20).

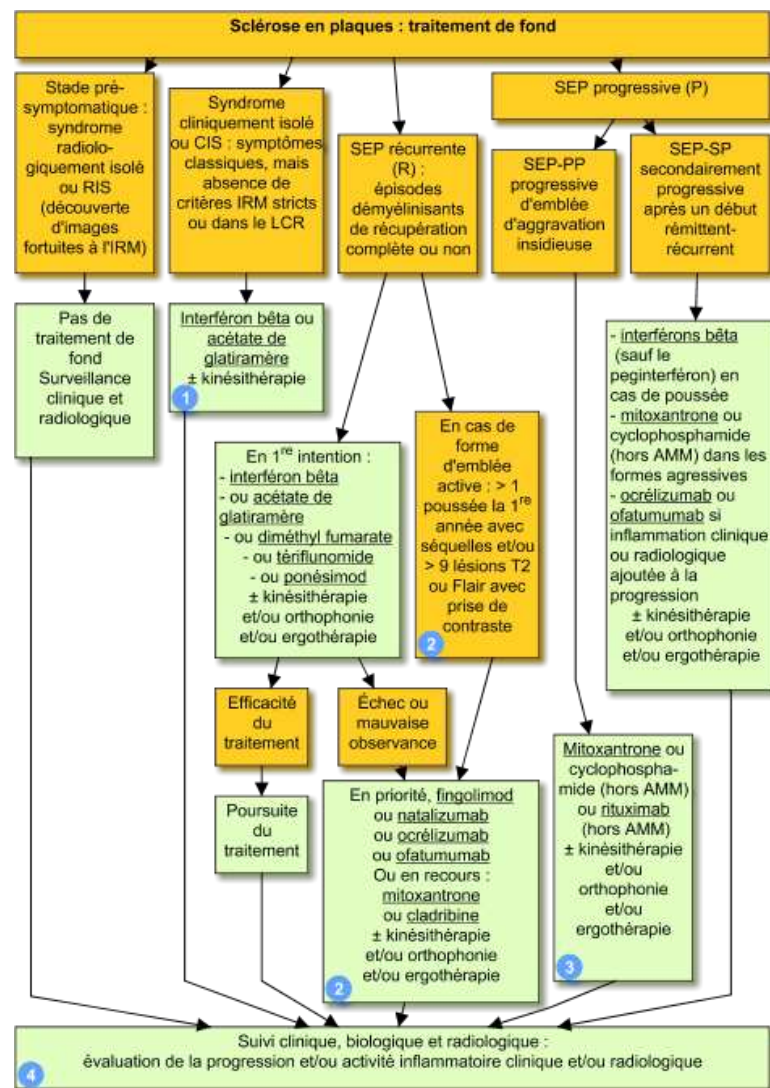


Figure 19 : Traitement de fond de la sclérose en plaques selon le VIDAL, dernière mise à jour le 09/12/2025

(131)

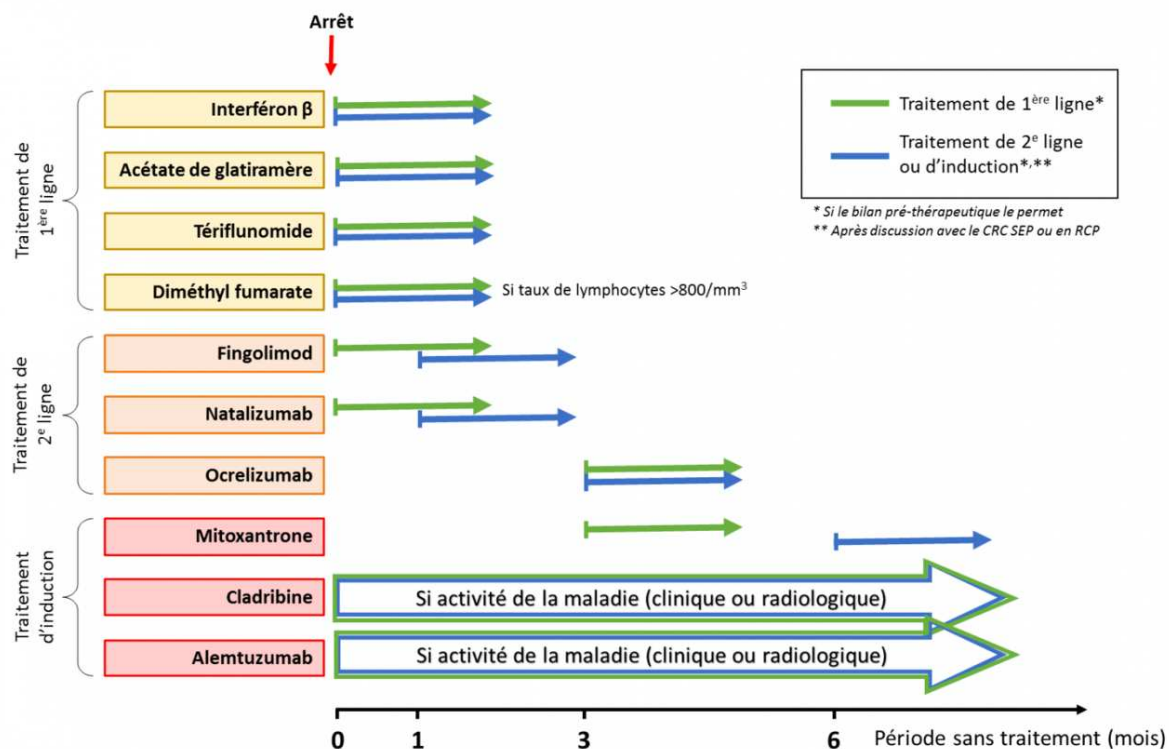


Figure 20 : Ensemble des stratégies thérapeutiques disponibles dans le traitement de la sclérose en plaques (133)

1. Les traitements de première intention

Le traitement de fond en première intention de la SEP-RR repose sur l'utilisation d'immunomodulateurs ou d'immunosuppresseurs : interférons bêta, acétate de glatiramère, diméthyl fumarate, diroximel fumarate, tériflunomide, ponésimod, ozanimod, ocrelizumab et ofatumumab (131).

A. Interférons bêta (*Avonex, Plegridy, Betaferon, Rebif, Extavia*)

Les interférons bêta sont les premiers immunomodulateurs utilisés dans la SEP. Il existe 2 types d'IFN- β : 1a et 1b.

- IFN- β -1a : protéine recombinante produite à partir de cellules de hamster chinois. Identique à la forme naturelle glycosylée (*Avonex, Plegridy*).
- IFN- β -1b : protéine recombinante produite par *E. coli*. Légère différence avec la forme naturelle (*Betaferon, Rebif, Extavia*) (134,135).

L'*Avonex* est utilisé à raison d'une fois par semaine en injection intramusculaire.

Le *Plegridy*, forme pégylée d'un interféron bêta, s'administre en sous-cutanée une fois toutes les 2 semaines.

Le *Betaferon* (135) et *Extavia* (134) sont utilisés en injection sous-cutanée une fois tous les 2 jours, le *Rebif* en injection sous-cutanée 3 fois par semaine.

– **Mécanisme d'action :**

Les interférons appartiennent à la famille des cytokines. Trois grandes classes d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma (136).

Les interférons bêta réduisent l'activation des lymphocytes T auto-réactifs et modulent la production de cytokines : diminution des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IFN- γ) et augmentation des cytokines anti-inflammatoires (IL-10) (137).

Ils permettent également de limiter le passage des cellules dans le SNC, en diminuant l'expression des molécules d'adhésion (VCAM).

Pour résumer, leur mécanisme d'action repose sur une modulation de la réponse immunitaire, associant une diminution de l'activation des lymphocytes T auto-réactifs, un rééquilibrage du profil cytokinique en faveur d'une réponse anti-inflammatoire, ainsi qu'une réduction de la migration des cellules immunitaires à travers la BHE (136).

– **Tolérance :**

Le principal effet secondaire, commun à tous les interférons, est un syndrome pseudo-grippal après les injections. Les symptômes sont ceux de la grippe : température corporelle élevée, fatigue, douleurs musculaires, céphalées.

Ce syndrome perdure quelques heures à une journée, les symptômes sont atténués par la prise de paracétamol ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Ils sont très variables d'un patient à l'autre et auraient tendance à disparaître au fur et à mesure du traitement.

Les injections peuvent également provoquer une inflammation cutanée, des rougeurs, des douleurs ou gonflements au niveau du site d'injection (135).

– **Précautions :**

Le traitement par interférons bêta impose une surveillance clinico-biologique régulière (tous les 6 mois environ), reposant notamment sur la réalisation d'un bilan hépatique en raison du risque d'élévation des transaminases, se produisant généralement sans manifestation clinique. Ainsi que sur une numération de la formule sanguine (NFS) du fait du risque de cytopénies (137).

Une vigilance particulière est requise vis-à-vis de l'apparition de troubles psychiatriques. Il n'existe que peu de risque de décompensation anxiodépressive mais les

troubles psychologiques et la dépression constituent des contre-indications à un traitement par interférons (135).

Par ailleurs, les données actuellement disponibles sont rassurantes concernant l'exposition au cours de la grossesse, permettant d'envisager la poursuite du traitement si nécessaire (138).

B. Acétate de glatiramère (*Copaxone*)

L'acétate de glatiramère est indiqué dans le traitement des formes récurrentes rémittentes de la SEP. En revanche, il n'est pas indiqué dans le traitement des formes primaires progressives ou secondairement progressives (139).

Injectés quotidiennement (*Copaxone* 20 mg/mL) (139) ou tous les trois jours, à minimum 48 heures d'intervalles (*Copaxone* 40 mg/mL), par voie sous-cutanée (140), ils induisent une tolérance du système immunitaire vis-à-vis de la myéline et réduisent la fréquence des poussées.

– Mécanisme d'action :

L'acétate de glatiramère est un immunomodulateur. Il s'agit d'une protéine synthétique fabriquée à partir de 4 acides aminés ressemblant sur le plan chimique à des constituants de la myéline : acide L-glutamique, L-alanine, L-tyrosine et L-lysine (139). Son mécanisme d'action est complexe et n'est actuellement pas tout à fait résolu. Il semblerait que l'acétate de glatiramère soit un analogue polypeptidique de la protéique basique de la myéline. Il s'oppose à la présentation de l'antigène en se fixant sur les CPA. Cette molécule possède des effets immunomodulateurs et présente une liaison compétitive au CMH II et un antagonisme vis-à-vis du TCR. Il favorise le développement de CPA produisant principalement des cytokines anti-inflammatoires comme de l'IL-10 et du TGF- β .

L'acétate de glatiramère interagirait aussi avec les LcT CD8 et exercerait un effet immunomodulateur sur les lymphocytes B (141).

– **Tolérance :**

Les effets secondaires engendrés par ce traitement sont principalement cutanés, au niveau des point d'injection (éruptions cutanées, urticaire). Contrairement aux interférons, l'injection de *Copaxone* ne provoque pas de syndrome pseudo-grippal. Le point d'injection peut rester douloureux, rouge et gonflé pendant quelques jours mais ces effets secondaires sont très variables d'un patient à l'autre. Au long cours, l'acétate de glatiramère peut être à l'origine de lipoatrophies au site d'injection, liées à une altération localisée du tissu adipeux, pouvant être irréversibles.

Rarement, il peut survenir des réactions générales (bouffées de chaleur, palpitations, dyspnée), en cas de passage trop rapide de la molécule dans la circulation sanguine. Cette réaction n'est pas dangereuse et n'impose pas l'arrêt du traitement (142).

– **Précautions :**

L'acétate de glatiramère ne nécessite pas de surveillance biologique systématique en raison de l'absence de toxicité systémique, la surveillance repose essentiellement sur la tolérance clinique, notamment locale au site d'injection et sur la survenue de réactions post-injection immédiates (143).

Ce traitement est actuellement considéré comme compatible avec la grossesse si nécessaire, aucune augmentation du risque de malformations congénitales ou d'issues défavorables n'ont été mis en évidence (144).

C. Tériflunomide (*Aubagio*)

Indiqué dans les formes rémittentes de SEP chez l'adulte et l'enfant de plus de dix ans, cet immunomodulateur par voie orale évite les injections sous-cutanées ou intramusculaires répétées avec les autres traitements disponibles (145).

Le tériflunomide est le métabolite actif prédominant du léflunomide, principe actif d'*Arava*, indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et du rhumatisme psoriasique.

La posologie recommandée de tériflunomide est de 14 mg/jour chez les adultes. Chez les enfants âgées de plus de dix 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

Les comprimés sont à avaler avec un verre d'eau, avec ou sans nourriture.

– **Mécanisme d'action :**

Le tériflunomide est un inhibiteur sélectif et réversible d'une enzyme de la mitochondrie nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine, la dihydroorotate déshydrogénase (DHO-DH). Son mécanisme d'action exact dans la SEP est encore mal connu et pourrait impliquer une réduction du nombre de lymphocytes activés.

Par conséquent, le tériflunomide diminuerait la prolifération des cellules ayant besoin de pyrimidine pour se multiplier. La prolifération des lymphocytes activés repose sur la synthèse de novo de la pyrimidine par la DHO-DH. Leur prolifération serait donc inhibée.

Le tériflunomide n'a pas d'effet sur les lymphocytes au repos. Ils se régénèrent d'eux-mêmes sans nécessiter une synthèse de novo de la pyrimidine, car ils sont capables de répondre à leurs besoins en pyrimidine par la voie de récupération.

– **Tolérance :**

Le tériflunomide peut avoir divers effets indésirables, dont les suivants : diarrhée, nausée, douleurs abdominales, éruption cutanée, amaigrissement ou perte des cheveux, anémie ainsi que des anomalies du bilan hépatique (augmentation des transaminases).

Lors de l'initiation d'un traitement par tériflunomide, le médecin prescrit généralement un bilan comprenant un dosage des transaminases, une NFS et un contrôle de la pression artérielle.

Des bilans sanguins et des mesures tensionnelles doivent être poursuivies à intervalles réguliers pendant le traitement afin de dépister rapidement d'éventuels effets indésirables graves, notamment hépatiques ou sanguins (146).

– **Précautions :**

Le tériflunomide est contre-indiqué pendant la grossesse ainsi que chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Des effets tératogènes et embryotoxiques ont été observés chez l'animal à des doses proches des doses thérapeutiques chez l'humain, ce qui classe cette molécule dans les médicaments à risque tératogène.

De plus, l'immunosuppression induite par le tériflunomide constitue un risque accru d'infections materno-fœtales (cytomégalovirus, toxoplasmose, ...) augmentant ainsi la menace d'accouchement prématuré, de fausse couche ou de retards de croissance de l'enfant à naître.

Dans le cas où un désir de grossesse est envisagé chez la femme traitée par tériflunomide, un protocole d'élimination accélérée avec la cholestyramine peut être envisagé, afin d'obtenir une concentration en tériflunomide inférieur à 0,02 mg/L. Ce protocole accéléré permet une élimination environ six mois après l'arrêt du traitement contre huit mois à deux ans pour une élimination complète standard (146).

D. Diméthylfumarate (*Tecfidera*)

Le diméthylfumarate est un immunomodulateur oral employé dans le traitement de la forme récurrente rémittente de la SEP chez les patients adultes.

L'initiation d'un traitement par diméthylfumarate est réalisée par une dose initiale de 120 mg deux fois par jour durant les 7 premiers jours. Puis une dose habituelle de 240 mg deux fois par jour est recommandée.

Une réduction de dose à 120 mg deux fois par jour peut être envisagée pour réduire les effets indésirables tout en revenant à la dose de 240 mg le mois suivant.

Il est conseillé de prendre les gélules durant un repas afin de limiter les effets indésirables fréquents (147).

- Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action par lequel le diméthylfumarate exerce ses effets chez les patients atteints de SEP n'est pas entièrement connu. Il semblerait agir en bloquant les systèmes de défense de l'organisme qui peuvent léser le cerveau et la moelle épinière, via une métabolisation dans l'organisme sous sa même forme active, le monométhyl fumarate.

Les études précliniques indiquent une activation de la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2 (nuclear factor (erythroid-derived 2) -like 2). Chez certains patients, il a été montré que le *Tecfidera* augmente l'expression des gènes antioxydants NRF2 dépendants. Ces derniers étant impliqués dans la protection du stress oxydatif des neurones. L'activation de la NRF2 et la production accrue d'antioxydants qui en découle semblent contribuer à contrôler l'activité du système immunitaire et à réduire les lésions au niveau du cerveau et de la moelle épinière chez les patients atteints de SEP (147).

– **Tolérance :**

Le diméthyl fumarate peut entraîner des effets indésirables tels que des bouffées vasomotrices plus fréquents chez les patients lors de l'initiation du traitement (habituellement au cours du premier mois). Il peut entraîner différents troubles gastriques tels que : diarrhée, nausées, douleurs gastriques ou crampes de l'estomac, vomissements et indigestion. Pour la plupart, les symptômes sont d'une intensité légère à modérée et tendent à disparaître au fil du temps (148).

– **Précautions :**

Avant toute initiation de traitement, il est recommandé d'identifier la présence d'une maladie rénale ou hépatique sévère chez les patients atteints de SEP. Le diméthylfumarate pouvant présenter une augmentation de la toxicité rénale et hépatique chez ces derniers. Il est également déconseillé d'utiliser des anti-inflammatoires non stéroïdiens ainsi que des médicaments pouvant engendrer une toxicité rénale.

Plaquettes, NFS, créatinémie, transaminases et bilirubine totale seront surveillés avant l'instauration du traitement, puis tous les mois lors des trois premiers mois, puis tous les trois mois (148).

De plus, des cas de Leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) ont été signalés suite à l'utilisation de ce traitement après 1 à 5 ans. La LEMP est un trouble rare qui entraîne des lésions nerveuses dans le cerveau et qui est plus susceptible d'apparaître chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli. Il s'agit d'une réactivation du virus JC (John Cunningham), infection opportuniste qui provoque le développement de plages étendues de démyélinisation, avec des manifestations neurologiques initialement insidieuses puis plus bruyantes, pouvant conduire à de graves incapacités, voire le décès.

Si une perte de mémoire, une perte de vision ou des difficultés à réfléchir ou à marcher sont constatés, une consultation avec le médecin chargé du suivi thérapeutique est urgemment conseillée (149).

Le maintien d'une méthode de contraception est obligatoire pendant toute la durée du traitement par diméthylfumarate, et ce jusqu'à 3 mois après l'arrêt.

E. Diroximel fumarate (*Vumerity*)

Le diroximel fumarate possède des propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires. Il est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de SEP de forme rémittente récurrente afin de contrôler l'activité du système immunitaire et de réduire les lésions du cerveau et de la moelle épinière.

La dose initiale est de 231 mg deux fois par jour durant sept jours. Au-delà de cette semaine, la dose d'entretien recommandée est de 462 mg deux fois par jour.

Une réduction temporaire de la dose à 231 mg deux fois par jour peut permettre de réduire la fréquence des bouffées congestives et des troubles gastro-intestinaux, en revenant à une dose de 462 mg le mois suivant.

Le *Vumerity* peut être pris avec ou sans nourriture. Chez les patients susceptibles de présenter des effets indésirables, la prise du médicament avec des aliments peu caloriques et relativement faible en matières grasses peut améliorer la tolérance (150).

- Mécanisme d'action :

Tout comme le diméthyl fumarate, le diroximel fumarate (151) est converti dans l'organisme sous sa même forme active, le monométhyl fumarate. Il a été démontré que le *Vumerity* est bioéquivalent au Tecfidera aux doses recommandées, étant donné qu'il produit les mêmes niveaux de la forme active finale, à l'origine du même mécanisme d'action (151).

- Tolérance :

Le diroximel fumarate peut entraîner les effets secondaires suivants (surtout en début de traitement) :

- Flush (rougeurs sur le visage et le corps, bouffées de chaleur, sensations anormales de chaleur ou de brûlure, démangeaisons)
- Douleurs ou crampes digestives accompagnées de symptômes tels que diarrhées, nausées et vomissements

Des anomalies biologiques peuvent également être constatées : protéinurie, leucopénie ou encore une augmentation des enzymes hépatiques. Des bilans sanguins et des analyses du foie et du rein doivent être réalisés au début du traitement puis à intervalles réguliers, comme pour le diméthyl fumarate (152).

– **Précautions (152) :**

Le neurologue chargé du suivi d'un patient atteint de SEP s'assure de l'absence d'infection grave, de maladie rénale sévère, d'insuffisance hépatique sévère mais également de l'absence d'anomalie du bilan hépatique, rénale et de leucopénie.

Tout comme le diméthyl fumarate, une attention particulière est portée sur l'association de médicaments hépatotoxiques et néphrotoxiques pouvant augmenter le risque de survenue d'atteintes de ces organes.

Il convient de réaliser une NFS tous les 3 mois et une évaluation de la fonction rénale (urée, créatinine et protéinurie) tous les 6 à 12 mois et en présence de signes cliniques. Une surveillance de la fonction hépatique n'est préconisée qu'en cas de tableau clinique le justifiant (augmentation des transaminases).

Le *Vumerity* n'est pas recommandé pendant la grossesse et l'allaitement, il convient d'utiliser une méthode de contraception chez les femmes en âge de procréer pendant toute la durée du traitement par diméthylfumarate, et cela jusqu'à 3 mois après l'arrêt.

Tout comme pour le diméthylfumarate, il conviendra de surveiller l'apparition de symptômes attribuables à la LEMP.

F. Ponesimod (*Ponvory*)

Le ponesimod est un immunosuppresseur sélectif appartenant à la famille des modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P). Ils sont notamment utilisés dans la prise en charge de la sclérose en plaques récurrente rémittente (153).

Une spécificité du ponesimod est à mentionner, en effet l'initiation du traitement se fait selon un schéma de titration de dose (154) (Figure 21). En effet, l'augmentation de la posologie est requise en raison du risque de diminution transitoire de la fréquence cardiaque et des retards de conduction auriculo-ventriculaire rapportés avec ce traitement. Une fois la titration de dose terminée, la dose d'entretien recommandée pour le *Ponvory* est d'un comprimé de 20 mg par jour.

Le ponesimod peut être pris avec ou sans nourriture (153).

Titration de dose (pack d'initiation)



Figure 21 : Titration de dose à l'instauration d'un traitement par ponesimod (154)

– Mécanisme d'action :

Le ponesimod est un modulateur des récepteurs à la S1P. Il se lie avec une grande affinité à ces récepteurs, qui sont situés sur les lymphocytes. Il bloque ainsi la capacité de ces derniers à sortir des ganglions lymphatiques, réduisant leur taux dans le sang périphérique. Il est alors constaté une réduction de la migration des lymphocytes vers le système nerveux central, expliquant ainsi ses effets thérapeutiques dans la SEP (Figure 22).

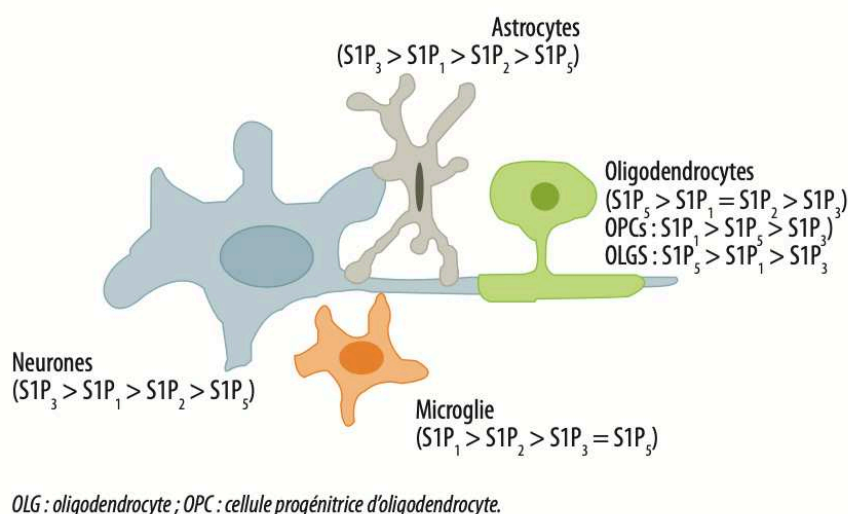


Figure 22 : Distribution des récepteurs S1P sur les cellules du système nerveux central (155)

– Tolérance :

Les effets indésirables les plus courants du *Ponvory* comprennent les infections des voies respiratoires supérieures, l'élévation du taux d'enzymes hépatiques (transaminases et bilirubine) ainsi que l'hypertension.

– **Précautions :**

La surveillance de la première dose (jusqu'à 6 heures après l'administration de la première dose) est recommandée pour les patients présentant certaines affections cardiaques préexistantes telles qu'une bradycardie sinusale, un bloc auriculo-ventriculaire ou des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque survenus plus de 6 mois avant le traitement. De plus, un électrocardiogramme (ECG) sera obligatoirement réalisé avant de débuter le traitement afin de diagnostiquer une éventuelle anomalie cardiaque préexistante.

La baisse du rythme, souvent non ressentie par les patients, que peut entraîner la prise de *Ponvory* justifie l'administration par doses graduelles lors de l'initiation du traitement. La pression artérielle doit être contrôlée à intervalles réguliers pendant le traitement.

Les effets indésirables cardiovasculaires apparaissent uniquement lors de la première prise, sauf en cas de rupture d'observance supérieure à 2 semaines (oubli de prise, manque d'approvisionnement). Selon le cas, il peut alors être imposé de renouveler la procédure d'hospitalisation pour réintroduire le traitement (153,154,156).

Examen	Avant traitement	Mois 1	Mois 2	Mois 3	Mois 4	Mois 6	Mois 9	Mois 12
Consultation cardiologique	X							
Consultation ophtalmologique	X				X			
Bilan biologique	X	X	X	X	X	X	X	X
IRM	X							X

Figure 23 : Synthèse des examens de suivi obligatoires (157)

Ponvory réduit le nombre de lymphocytes dans le sang périphérique. Avant l'instauration du traitement, un hémogramme complet incluant une numération lymphocytaire doit être réalisé chez tous les patients. En revanche les autres types cellulaires tels que les monocytes, les éosinophiles, érythrocytes, granulocytes ou les plaquettes ne sont pas modifiés.

L'effet immunosuppresseur de *Ponvory* expose les patients à un risque accru d'infections, y compris d'infections opportunistes qui peuvent être fatales, et peut augmenter le risque de développer des tumeurs malignes, en particulier des tumeurs cutanées.

Dans ce contexte d'immunosuppression, un bilan pré-thérapeutique regroupant une sérologie des anticorps antiviral varicelle-zona (VZV), HIV, hépatite B (HBV), hépatite C (HCV) et Quantiferon pour le dépistage d'une infection tuberculeuse latente (153,156).

Au cours des six derniers mois précédents l'initiation, il convient de fournir les résultats du bilan hépatique en termes de taux de transaminases et de bilirubine mais également la NFS complète, incluant le taux de lymphocytes. Un contrôle de la fonction hépatique les mois 1, 3, 6, 9 et 12 pendant le traitement et à intervalles réguliers par la suite sera à effectuer (Figure 23) (157).

Il convient également d'effectuer un examen ophtalmologique du fond d'œil y compris de la macula dès lors qu'un patient signale un changement de la vision durant le traitement. Le diabète et des antécédents de maladie rétinienne augmentant le risque d'œdème maculaire, une attention particulière et un suivi régulier seront aussi portés à ces patients. Le traitement ne devra pas être instauré chez les patients présentant un œdème maculaire tant que celui-ci n'est pas résolu. La vision trouble provoquée par un œdème maculaire reste un effet indésirable peu fréquent mais grave lorsqu'il n'est pas diagnostiqué précocement (Figure 23) (158,159).

Pour les patientes en âge de procréer, il est vivement recommandé d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ponesimod et pendant la semaine suivant l'arrêt du traitement. Cette absence de grossesse devra être confirmée par un résultat négatif à un test de grossesse (dosage des β -hCG dans le sang).

Les recommandations concernant la prise d'une contraception efficace après l'arrêt du traitement diffèrent toutefois d'un pays à l'autre : 3 mois pour le Canada (160) contre une semaine pour la France (154).

G. Ozanimod (*Zeposia*)

Comme le ponesimod, l'ozanimod appartient à la famille des modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate. Il s'adresse aux patients atteints de maladies inflammatoires comme la SEP ou encore la rectocolite hémorragique. L'ozanimod est indiqué chez les patients atteints de SEP récurrente rémittente mais il n'est, à ce jour, non commercialisé en France.

L'ozanimod s'administre sous forme de comprimés. La posologie indépendante du poids, est de 0,92 mg une fois par jour, après avoir effectué une semaine de titration où la dose est augmentée de manière progressive (0,23 mg de J1 à J4, puis 0,46 mg de J5 à J7) (161).

– 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 ponesimod. En agissant comme antagoniste aux récepteurs S1P1 et S1P5, l'ozanimod entraînerait une rétention des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques (162).

– Tolérance :

Les effets indésirables du *Zeposia* sont similaires à ceux du *Ponvory*, ils comprennent le plus souvent les infections des voies respiratoires supérieures, l'élévation du taux d'enzymes hépatiques, les infections urinaires, les maux de dos et les variations de la tension artérielle.

– Précautions :

Les précautions, les surveillances cliniques et biologiques pour un traitement par ozanimod sont similaires à celles du ponesimod (page 82).

H. Ocrelizumab (*Ocrevus*)

L'ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui cible sélectivement les lymphocytes B exprimant le CD20. Il s'agit d'un traitement immunosuppresseur indiqué dans le traitement des formes actives de SEP récurrente (SEP-RR) ou SEP primaire progressive (SEP-PP).

Une dose de 920 mg est administrée par voie sous-cutanée durant 10 minutes, en milieu hospitalier, tous les 6 mois. Un intervalle minimum de 5 mois doit ensuite être maintenu entre chaque dose d'ocrelizumab (164).

- Mécanisme d'action :

Les mécanismes précis par lesquels ocrelizumab exerce ses effets cliniques thérapeutiques dans la SEP ne sont pas totalement élucidés mais il est supposé qu'ils impliquent une immunomodulation par réduction du nombre et de la fonction des lymphocytes B exprimant le CD20. Après liaison à la surface cellulaire, l'ocrelizumab entraîne une déplétion sélective en lymphocytes B exprimant le CD20 par différents mécanismes :

- Phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (antibody-dependent cellular phagocytosis ADCP)
- Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (antibody-dependent cellular cytotoxicity ADCC)
- Cytotoxicité dépendante du complément (complement-dependent cytotoxicity CDC)
- Apoptose.

Ces différents mécanismes permettent ainsi de réduire l'inflammation et la dégradation de la gaine de myéline, de diminuer le risque de faire une poussée mais aussi de ralentir l'évolution de la maladie.

En revanche, la capacité de reconstitution des lymphocytes B et l'immunité humorale préexistante sont préservées (164).

En se fixant à ces lymphocytes B spécifiques, l'*Ocrevus* entraîne une réduction de leur nombre et de leur fonction, permettant ainsi de réduire l'inflammation et la dégradation de la gaine de myéline, de diminuer le risque de faire une poussée mais aussi de ralentir l'évolution de la maladie (165).

– **Tolérance :**

Des réactions associées à la perfusion (RAP), plus fréquentes lors de la première perfusion, d'intensité le plus souvent modérée (réactions cutanées, gênes au niveau de la gorge, dyspnée, fièvre ou nausées) mais pouvant parfois être plus sévère (rash, urticaire, douleur oro-pharyngée, dyspnée, œdème pharyngé, bouffées vasomotrices, hypotension ou anaphylaxie) peuvent être rencontrées.

Ainsi, 2 prémédications sont administrées avant chaque perfusion d'ocrelizumab afin de réduire la fréquence et la sévérité des RAP :

- 100 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse environ 30 min avant la perfusion
- Un antihistaminique environ 30 à 60 minutes avant la perfusion

Il est également possible d'ajouter une prémédication par un antipyrétique (par exemple, paracétamol) 30 à 60 minutes avant la perfusion.

Des effets indésirables, conséquents de l'immunodépression sont également constatés chez les patients traités par ocrelizumab tels que des infections des voies respiratoires supérieures, une diminution du taux d'immunoglobulines de type M ainsi que des infections virales, bactériennes (zona, herpès buccal, conjonctivite) (164).

– **Précautions (164) :**

Avant chaque cure, un bilan sanguin est réalisé afin d'écarter toute infection en cours. Il est recommandé de vérifier le statut immunitaire du patient car les patients présentant un déficit immunitaire sévère (lymphopénie, neutropénie, hypogammaglobulinémie) ne doivent pas être traités.

Des cas de LEMP ont été observées, bien que très rarement chez les patients traités par des anticorps anti-CD20. Il convient aux médecins d'être vigilants afin de détecter les signes précoces de LEMP, pouvant induire une nouvelle apparition ou aggravation de signes et symptômes neurologiques, souvent similaires à ceux de la SEP.

L'hypotension, symptôme de RAP peut survenir au cours des perfusions. Par conséquent, une interruption des traitements antihypertenseurs doit être envisagée 12 heures avant et pendant chaque perfusion.

Il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace durant la durée du traitement par *Ocrevus*, et jusqu'à 4 mois après l'arrêt de ce dernier. Malgré l'absence d'effet tératogène de l'ocrelizumab, une déplétion transitoire en lymphocytes B périphériques et une lymphopénie ont été rapportées chez des nourrissons nés de mères exposées à d'autres anticorps anti-CD20 durant la grossesse.

I. Ofatumumab (*Kesimpta*)

L'ofatumumab est un traitement de première ou deuxième intention dans toutes les formes actives de SEP récurrente rémittente (SEP-RR), au même titre qu'*Ocrevus* (166).

Il s'agit d'un anticorps monoclonal entièrement humain, ciblant le CD20.

La posologie recommandée est de 20 mg d'ofatumumab par injection sous-cutanée, à raison d'une dose initiale aux semaines 0, 1 et 2 puis une dose mensuelle d'entretien à partir de la semaine 4.

La première injection doit être effectuée sous la supervision d'un professionnel de santé. Par la suite, *Kesimpta* est destiné à être administré par le patient lui-même en injection sous-cutanée, à l'aide d'un stylo auto-injecteur (167).

- Mécanisme d'action :

L'ofatumumab possède le même mécanisme d'action que l'ocrelizumab (168).

- Tolérance :

Dans les 24 heures qui suivent l'administration du traitement, des réactions au site d'injection (érythème, œdèmes, démangeaisons, douleur) et un syndrome pseudo-grippal (fièvre, courbatures, céphalées, frissons) peuvent se manifester.

A plus long terme, des infections des voies respiratoires supérieures (rhinopharyngites, grippe), des infections des voies urinaires ou de l'herpès buccal sont rencontrés, en lien avec le caractère immunosuppresseur, chez les patients traités par *Kesimpta*.

Des troubles biologiques peuvent survenir tout au long du traitement, notamment des perturbations du bilan hépatique ou une lymphopénie (167).

– **Précautions :**

Une surveillance biologique est recommandée entre les cycles de traitement par Kesimpta. Une NFS doit être réalisée lors de l'initiation : le 1^e, 3^e et 6^e mois, puis tous les 6 mois pendant toute la durée du traitement. A cela s'ajoute tous les 6 mois également l'évaluation des : fonction hépatique (ALAT, ASAT, GGT, bilirubine), fonction rénale (créatinine) et une électrophorèse des protéines sériques (169).

Un suivi dermatologique et gynécologique est préconisé, au minimum tous les ans, pour le dépistage des cancers.

Une surveillance de l'absence d'infection est primordiale, il convient de renouveler régulièrement les sérologies VIH, VHB, VHC si le patient est à risque (169).

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Kesimpta et durant les 6 mois qui suivent sa dernière administration (169).

2. Les traitements de seconde intention

A. Fingolimod (*Gilenya*)

Le fingolimod est un traitement immunosuppresseur indiqué chez les patients adultes et pédiatriques à partir de 10 ans. Il est réservé aux patients présentant une situation d'échec aux immunomodulateurs ou aux patients présentant une sclérose en plaques agressive. La définition de l'agressivité de la maladie repose sur des critères cliniques et radiologiques. Il convient de réaliser une IRM de référence avant de débiter ce traitement.

Le fingolimod est administrée par voie orale, une gélule de 0,5 mg, une fois par jour (157,170).

– **Mécanisme d'action :**

Le fingolimod est un modulateur des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P). Il agit en favorisant la rétention lymphocytaire dans les ganglions lymphatiques et empêcherait ainsi le passage dans le système nerveux central des lymphocytes impliqués dans la réponse auto-immune (171).

– **Tolérance :**

Le fingolimod possède les mêmes effets indésirables que les molécules appartenant à la famille des modulateurs des récepteurs à la S1P : ponesimod (partie F) et ozanimod (partie G) (159).

– **Précautions :**

Le fingolimod est contre-indiqué chez la femme enceinte ou en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. L'exposition in utero au fingolimod est associée à un risque accru de malformations congénitales en particulier cardiaques et rénales. Pour prévenir ce risque, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Gilenya et durant les 2 mois qui suivent l'arrêt du traitement (157,170).

B. Natalizumab (*Tysabri*)

Le natalizumab ou *Tysabri* est un anticorps anti- α 4-intégrine humanisé. Les anticorps humanisés (-zumab) sont humains à 90%. Des parties hypervariables d'un anticorps murin sont greffées sur une immunoglobuline humaine, l'anticorps humanisé est mieux toléré par l'organisme humaine car ressemble davantage au « soi ».

Il est réservé aux patients présentant une situation d'échec aux immunomodulateurs ou aux patients présentant une SEP agressive (172).

Tysabri est administré par voie sous-cutanée, une fois par mois (tous les 28 jours, +/- 3 jours). Toutes les administrations seront réalisées en milieu hospitalier, suivie d'une surveillance d'une heure lors des 6 premières injections. A partir de la 7^e injection, la surveillance se fera pendant 15 minutes en l'absence de symptômes survenues au décours des perfusions précédentes (173,174).

– **Mécanisme d'action :**

Le natalizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'intégrine VLA-4 qui contrôle le passage transendothélial des effecteurs de l'immunité. Il agit en inhibant le passage des cellules immunocompétentes à travers la barrière hématoencéphalique.

Lorsque VLA-4 est exprimée à la surface des lymphocytes activés et des monocytes, cette intégrine se lie aux molécules d'adhérence exprimées sur l'endothélium vasculaire, particulièrement VCAM.

En bloquant l'interaction VLA-4/VCAM, la fixation des lymphocytes activés sur l'endothélium est inhibée, empêchant ainsi le passage à travers la BHE et par conséquent leur entrée dans le SNC, responsable de la destruction de la gaine de myéline (174).

– **Tolérance :**

Des réactions allergiques surviennent le plus souvent en début de traitement (durant les 6 premiers mois). Le plus souvent, il s'agit d'éruptions cutanées type urticaire pouvant être contrôlées par d'administration d'une prémédication anti-allergique, et ne nécessitant pas l'arrêt du traitement.

Chez certains patients, l'organisme peut parfois développer des anticorps neutralisants dirigés contre l'anticorps monoclonal. Ce phénomène se produisant le plus souvent en début de traitement. L'immunisation au natalizumab peut se manifester soit par l'apparition d'effets secondaires aux perfusions, soit par un manque d'efficacité. Dans ce contexte, le neurologue recherchera des anticorps neutralisants par un bilan biologique, il est obligatoire d'obtenir 2 prélèvements espacés de 6 semaines au minimum pour l'interpréter (170).

Des cas de LEMP peuvent affecter les patients immunodéprimés. Il s'agit du principal risque lié à l'exposition prolongée au *Tysabri* (supérieure à 2 ans). Les manifestations de la LEMP n'étant pas spécifiques (troubles sensitif, troubles visuels, ...), chaque mois durant l'administration de la perfusion, l'examen neurologique permettra de contrôler l'apparition de ces symptômes (175).

– **Précautions :**

Le natalizumab est administré obligatoirement dans une structure hospitalière. Des contrôles de bilan biologique (NFS et bilan hépatique) au minimum une fois tous les 3 mois ainsi que des IRM de contrôle (une fois par an ou une fois tous les 3 mois) et seront demandés par le neurologue en charge du suivi (173).

Le natalizumab peut être administrés pendant la grossesse avec un intervalle de doses prolongé de 6 à 8 semaines, avec la dernière perfusion entre la 30^e et la 32^e semaines d'aménorrhée si la pathologie le permet. En raison d'une éventuelle immunosuppression induite par le traitement, la surveillance obstétricale tiendra compte d'un risque infectieux materno-fœtal potentiellement accru (listériose, cytomégalovirus, toxoplasmose, ...). Un bilan hématologique néonatal est recommandé en cas de traitement au-delà du deuxième trimestre (thrombopénie et anémie). De plus, une immunodépression chez le nouveau-né est possible pendant les 12 semaines qui suivent la dernière administration maternelle de natalizumab. Par conséquent, les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant cette période (176).

C. Cladribine (*Mavenclad*)

La cladribine est un immunosuppresseur sélectif. Il est indiqué en monothérapie chez les adultes dans le traitement des formes très actives de SEP-RR (177).

Le traitement par *Mavenclad* est composé de 2 séquences de traitement administrées au cours de 2 années consécutives. Chaque séquence de traitement est composée de 2 semaines, une première semaine (semaine 1) le premier mois, suivie d'une deuxième semaine, 28 jours plus tard (semaine 5). Une fois les 2 séquences de traitement achevées (année 1 et 2), aucun autre traitement par *Mavenclad* n'est requis lors des années 3 et 4 (Figure 24).

La dose administrée dépend du poids du patient. La dose cumulée recommandée est de 3,5 mg/kg de poids corporel sur 2 ans, l'administration se faisant sous la forme d'une séquence de traitement de 1,75 mg/kg par an.

La prise du *Mavenclad* se fait par voie orale, par des comprimés de 10 mg (178,179).

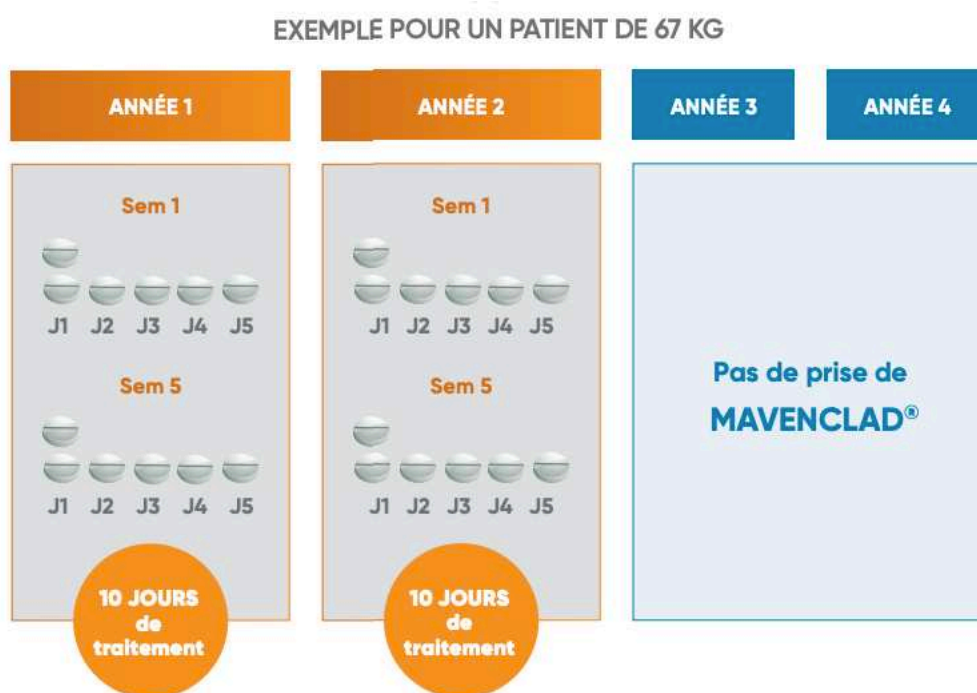


Figure 24 : Exemple d'un schéma thérapeutique d'initiation de *Mavenclad* chez un patient de 67 kilos (180)

– **Mécanisme d'action :**

La cladribine appartient à la famille des analogues de purines. Il s'agit d'un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine.

La Cladribine est une prodrogue qui est phosphorylée en son métabolite actif. L'accumulation intracellulaire du métabolite actif provoque des ruptures des brins d'ADN, ce qui interfère avec la synthèse et la réparation de l'ADN et induit une apoptose. Son mécanisme exact pour traiter les formes récidivantes de SEP est inconnu, mais elle provoque une déplétion sélective en lymphocytes B, en particulier les cellules B mémoires, jouant un rôle physiopathologique majeur dans la SEP (181).

– **Tolérance :**

Les effets indésirables les plus fréquents de la cladribine sont des infections des voies respiratoires supérieures, des céphalées et des lymphopénies. Des infections graves comme un zona ou une pyélonéphrite et des neutropénies sévères ont également été rapportées (180).

Le mécanisme d'action de *Mavenclad* entraîne une réduction dose-dépendante du nombre de lymphocytes B. Ainsi, une numération lymphocytaire doit être réalisée : avant l'instauration du traitement lors de l'année 1 et l'année 2, puis 2 à 6 mois après le début du traitement au cours de chaque année de traitement.

La cladribine peut affaiblir les défenses immunitaires de l'organisme et peut augmenter le risque d'infection. Avant l'instauration il convient d'exclure la présence d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), d'une tuberculose active ou d'une hépatite active. De plus, le dépistage des infections latentes (hépatites B et C, tuberculose) doit être effectué avant l'instauration du traitement lors de l'année 1 et l'année 2 (180).

Des atteintes hépatiques ont été rapportées chez des patients traités par *Mavenclad*, en particulier chez ceux ayant des antécédents médicaux de bilans hépatiques anormaux.

Ainsi, des dosages sériques des transaminases, de la bilirubine totale et phosphatase alcaline doivent être effectués avant le début du traitement en année 1 et année 2 (180).

– **Précautions :**

Les patientes et les partenaires féminines de patients masculins (effets indésirables sur la gamétogénèse humaine) traités par *Mavenclad* doivent être informées du risque tératogène du traitement. A la fois chez l'homme et chez la femme, une contraception efficace est recommandée pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la dernière prise (178).

3. Les traitements de troisième intention

A. Mitoxantrone (*Novantrone*)

La mitoxantrone est un traitement de dernier recours possédant une AMM dans les formes hautement actives de SEP-R associées à une invalidité évoluant rapidement lorsque aucune alternative thérapeutique n'existe (182).

Les médicaments à base de mitoxantrone sont désormais très peu utilisés dans la SEP. Il s'agit d'un traitement recours dans des situations d'impasse thérapeutique, dont l'utilisation est restreinte à un maximum de 6 perfusions sur 6 mois, ce protocole ne pouvant être reconduit. La dose cumulée maximale de mitoxantrone ne doit pas excéder 72 mg/m².

L'administration de *Novantrone* se fait par voie intra-veineuse, par perfusion d'environ 15 minutes, suivie d'une heure minimum de surveillance hospitalière (183).

– **Mécanisme d'action :**

La mitoxantrone est un agent antinéoplasique cytostatique. Son mode d'action principal est l'activité intercalante, son point d'impact se situerait au niveau de l'ADN, provoquant des liaisons transversales et des cassures au niveau des brins.

Cette molécule possède un effet cytotoxique tant sur les cultures de cellules humaines en prolifération ou non, suggérant un manque de spécificité responsable de ses nombreux effets indésirables.

In vitro, la mitoxantrone s'est avérée inhiber la prolifération des lymphocytes B, des lymphocytes T et des macrophages, et ainsi réduire la présentation d'antigène ainsi que la sécrétion de l'IFN- γ , du TNF- α et de l'IL-2 (184).

– **Tolérance :**

L'utilisation de la mitoxantrone est associée à de nombreux risques, parmi lesquels, les risques les plus graves sont une toxicité myocardique, une hématotoxicité (notamment le risque de développer une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ou un syndrome myélodysplasique (SMD)).

Les signes et les symptômes de la LMA et du SMD ne sont pas spécifiques et concernent généralement les cytopénies sanguines (anémie, neutropénie et thrombocytopénie).

Pour prévenir l'apparition de ces effets, une surveillance de la NFS et de la NFP sont recommandées une fois par semaine durant 6 mois (183).

– **Précautions :**

Des altérations fonctionnelles cardiaques peuvent survenir chez des patients atteints de SEP traités par mitoxantrone (183), se manifestant par une détérioration essentiellement asymptomatique de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) mais également dans la forme la plus sévère par une insuffisance cardiaque congestive (ICC) potentiellement irréversible et fatale. Une FEVG inférieure à 50% constitue une contre-indication à l'initiation d'un traitement par Mitoxantrone. Une cardiotoxicité peut survenir à tout moment pendant le traitement ou des mois voire des années après la fin du traitement.

Les signes et les symptômes sont notamment un essoufflement, une rétention d'eau localisée aux membres inférieurs, un rythme cardiaque anormal, de la fatigue ou une capacité d'exercice réduite.

Il conviendra de réaliser un électrocardiogramme avec une mesure de FEVG à la fin du traitement puis une fois par an durant 5 ans après la fin du traitement (183).

La mitoxantrone est génotoxique et considérée comme agent tératogène potentiel pour l'homme. Par conséquent les hommes sous traitement ne doivent pas concevoir d'enfant et doivent utiliser des mesures contraceptives pendant le traitement et pendant au moins 6 mois après la fin de celui-ci.

De plus, les femmes en âge de procréer doivent présenter un test de grossesse négatif avant chaque administration de dose et utiliser une contraception efficace pendant le traitement ainsi que pendant au moins 4 mois après l'arrêt du traitement (183).

B. Alemtuzumab (*Lemtrada*)

L'alemtuzumab possède une AMM chez les adultes ayant une forme de SEP-RR hautement active, malgré un traitement complet et bien conduit avec au moins deux autres traitements de fond ou pour lesquels tout autre traitement de fond est contre-indiqué ou inadapté. Compte-tenu des effets indésirables graves avec un effet rémanent important et des risques potentiels de son administration à moyen terme, sa prise en charge à l'hôpital a été restreinte. Malgré son efficacité, ce traitement reste très peu utilisé en France, en raison de son coût (185,186).

La dose d'alemtuzumab recommandée est de 12 mg/jour administrée par perfusion intraveineuse au cours de 2 cycles initiaux de traitement et jusqu'à 2 cycles additionnels de traitement si nécessaire (185).

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

- Mécanisme d'action :

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé anciennement utilisé dans la leucémie lymphoïde chronique, ciblant la glycoprotéine CD52 (185). Son mécanisme d'action dans la SEP n'est pas clairement élucidé mais il semblerait que l'alemtuzumab se lie à l'antigène CD52 présent en grandes quantités à la surface des lymphocytes T et B et en moindre quantité sur les cellules NK, les monocytes et les macrophages. Après sa liaison à la surface des lymphocytes T et B, l'alemtuzumab provoque la lyse de ces derniers par l'intermédiaire d'une fixation du complément et une cytotoxicité à médiation cellulaire anticorps-dépendante (ADCC), ce qui provoquerait une déplétion lymphocytaire périphérique, réduisant le risque de survenue de poussées et leur sévérité (185).

- Tolérance :

L'alemtuzumab peut provoquer les effets secondaires suivants (185) :

- Réactions liées à l'injection : céphalées, éruption cutanée, nausées, démangeaisons, sensation de chaleur, fièvre et fatigue
- Infections des voies respiratoires supérieures et des voies urinaires, infection herpétique
- Lymphopénie, leucopénie

– **Précautions :**

Lemtrada ne doit être administré qu'en milieu hospitalier disposant d'un accès direct aux soins intensifs, en raison des réactions graves telles qu'une ischémie myocardique ou un infarctus du myocarde, une hémorragie cérébrale ou une hémorragie pulmonaire pouvant survenir pendant ou peu de temps après la perfusion (187).

Pendant la perfusion, il conviendra d'effectuer une surveillance continue ou fréquente (au moins toutes les heures) de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de l'état clinique général des patients.

Des corticoïdes doivent être administrés avant le traitement, pendant chacun des 3 premiers jours de tout cycle afin de limiter l'apparition d'effets indésirables. Un prétraitement avec des antihistaminiques et/ou des antipyrétiques peut également être envisagé.

La prophylaxie orale contre l'herpès doit être administrée à tous les patients dès le premier jour de chaque cycle et pendant au moins un mois après le traitement (187).

La numération plaquettaire doit être obtenue immédiatement après la perfusion les jours 3 et 5 du premier cycle de perfusion ainsi qu'après le jour 3 de tous les cycles ultérieurs. Il peut être convenu de recommander le patient à un hématologue pour sa prise en charge.

Après la perfusion, pendant 48 mois (187) :

- Tous les mois : NFS avec NFP, créatinine sérique et transaminases sériques
- Tous les 3 mois : fonction thyroïdienne avec TSH

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace lorsqu'elles reçoivent un traitement par *Lemtrada* et pendant au moins 4 mois suivant chaque cycle (187).

Troisième partie : Nouvelles stratégies thérapeutiques

I. Les traitements en cours de développement

Actuellement, les traitements immunomodulateurs de la SEP visent à prévenir les poussées et leurs conséquences sur l'invalidité des patients. Cependant certains d'entre eux restent peu efficaces sur les mécanismes inflammatoires du SNC. Les formes progressives de sclérose en plaques constituent encore aujourd'hui une limite importante des avancées thérapeutiques, soulignant la nécessité de développer de nouvelles stratégies capables de ralentir durablement l'évolution du handicap.

1. Inhibiteurs de tyrosine kinase BTK

L'intérêt des scientifiques se porte notamment sur les tyrosines kinases de Bruton, codées par le gène BTK. Ces molécules de signalisation intracellulaire sont impliquées dans la régulation de la maturation, de la survie, de la migration et de l'activation des lymphocytes B et des cellules myéloïdes, telles que les macrophages et la microglie (188).

Les lymphocytes B et la microglie étant considérés comme essentiels dans les mécanismes physiopathologiques de la SEP, les inhibiteurs de BTK pourraient ainsi ralentir la progression de la maladie (189).

Cinq de ces inhibiteurs (190) font l'objet d'essais cliniques dans le traitement de la SEP. Ils diffèrent par leur sélectivité, leur force d'inhibition, leurs mécanismes de liaison et leur capacité à moduler les cellules immunitaires dans le SNC.

L'étude HERCULES (191) a regroupé 1131 participants dans un essai de phase 3, randomisé en double aveugle. Les participants étaient atteints de SEP-SP, non rémittente. Selon un ratio de 2 :1, les patients ont reçu soit du tolebrutinib (60 mg une fois par jour), soit un placebo. Le critère d'évaluation principal était l'absence de progression confirmée du handicap, maintenue pendant au moins 6 mois, évaluée par une analyse de survie. Les résultats de cette étude montrent un risque de progression du handicap plus faible chez les patients traités par tolebrutinib que ceux ayant reçu un placebo.

Les résultats des études restent toutefois hétérogènes (192). Certaines recherches ont montré pour le tolebrutinib des effets positifs dans certains groupes de patients présentant une SEP-SP (193). Tandis que d'autres études, en particulier dans la SEP-PP, n'ont pas atteint leurs objectifs. À cela s'ajoutent des préoccupations en matière de sécurité, notamment concernant d'éventuelles atteintes hépatiques (194). Pour ces raisons, les autorités d'autorisation ont demandé des données supplémentaires avant de décider d'une utilisation plus large du tolebrutinib.

Pour un autre inhibiteur de la BTK, le fenebrutinib, des données d'étude positives (188) ont été publiées pour la première fois durant l'année 2025. Dans la SEP rémittente, il a été observé une réduction de l'activité de la maladie (195). Dans la SEP-PP également, des indices suggèrent un bénéfice potentiel. Les résultats font l'objet d'analyses détaillées, de sorte que le fenebrutinib puisse jouer un rôle dans la future prise en charge des patients atteints de SEP.

2. AC anti-CD20 de 2nd génération

Il existe 2 types d'AC anti-CD20, les types I (comme l'ocrelizumab, le rituximab, l'ofatumumab et l'ublituximab) et le type II (l'obinutuzumab et le tositumomab).

- Les AC monoclonaux de type I induisent une translocation du CD20 par les radeaux lipidiques membranaires, à l'origine de l'activation du complément
- Les AC monoclonaux de type II sont à l'origine d'une toxicité directe sur la cellule après liaison.

Les anticorps de type I induisent une forte cytotoxicité dépendante du complément grâce à la redistribution du CD20 dans les radeaux lipidiques membranaires, tandis que les anticorps de type II exercent davantage une cytotoxicité directe indépendante du complément (196,196–198).

Dans la SEP-RR, plusieurs études ont établi qu'un traitement de fond précoce par anti-CD20 améliore le pronostic des patients, en réduisant le risque de poussées et en ralentissant l'accumulation du handicap (199). D'autres données suggèrent que les anti-CD20 pourraient offrir une meilleure protection contre la progression du handicap indépendante des poussées (200,201).

Cependant, malgré des différences biologiques bien établies, aucune supériorité clinique claire des anticorps de type II n'a été démontrée dans la sclérose en plaques à ce jour. A l'inverse, les anticorps de type I disposent actuellement d'un recul clinique plus important avec des données robustes, confirmant leur efficacité durable sur l'activité inflammatoire et la progression du handicap.

Dans ce contexte, et compte tenu d'un rapport bénéfice-risque favorable, les anti-CD20 constituent un réel atout pour la prise en charge de la maladie dans le cadre d'une stratégie de haute efficacité d'emblée (200,202,203).

3. Anti-oxydants

La sclérose en plaques ne repose pas uniquement sur l'immunité mais aussi sur le stress oxydatif qui endommage les neurones. Ce stress correspond à un déséquilibre entre la production de radicaux libres (espèces réactives de l'oxygène) et les capacités de défense antioxydante de l'organisme.

Dans la SEP, l'inflammation chronique active les cellules immunitaires (microglie, macrophages) qui produisent ces radicaux libres. L'intérêt thérapeutique est donc de limiter ces dommages oxydatifs pour protéger les neurones.

Plusieurs types d'antioxydants sont étudiés :

- Molécules naturelles : polyphénols, flavonoïdes
- Acides gras oméga-3
- Vitamines : notamment D mais aussi E et C

Leurs effets (neutralisation des radicaux libres et protection des cellules nerveuses) restent généralement modérés et complémentaires des traitements de fond.

Par exemple, la vitamine D agit comme une hormone immunomodulatrice, elle possède aussi un effet antioxydant et neuroprotecteur. Plusieurs observations permettent de conclure à ce que les personnes ayant un faible taux de vitamine D présentent un risque accru de SEP et qu'une carence est associée à une activité plus élevée de la maladie (204–206).

Les antioxydants et en particulier la vitamine D, représentent une approche prometteuse car ils ciblent un aspect de la SEP souvent sous-estimé : la dégénérescence neuronale liée au stress oxydatif. Néanmoins, leur rôle reste complémentaire et ils s'intègrent dans une stratégie thérapeutique plus large associant immunomodulation et neuroprotection.

4. Anti-protéasome

Le protéasome est un complexe enzymatique multiprotéique présent dans le noyau, le cytosol et associé au réticulum endoplasmique.

Le protéasome joue un rôle important dans les réponses inflammatoires et immunitaires, comprenant une présentation de l'antigène par le CMH I, l'activation de NF- κ B et l'expression de molécules d'adhérence (207).

Une étude de cohorte internationale (208) publiée en 2023 comprenant 29 163 personnes séropositives au VIH, avait pour objectif de mettre en évidence l'existence négative potentielle entre le VIH et la sclérose en plaques.

Des données de santé ont été consultées pour 2 cohortes de personnes séropositives en Suède et en Colombie-Britannique (Canada). Au cours d'une période de suivi de 10 ans en moyenne, seules 14 personnes séropositives ont développé une SEP, soit 47% de cas de moins que prévu (sur la base des chiffres de la population générale). Le ratio standardisé d'incidence (RSI) de la SEP dans la population séropositive était de 0,53 (IC à 95% : 0,32-0,90).

Le risque est réduit chez les personnes séropositives sous traitement antirétroviral, en particulier chez les femmes.

Actuellement il est impossible de dire si le virus / le traitement antirétroviral peut être responsables de la réduction du risque de SEP mais les chercheurs proposent 2 explications biologiques plausibles :

- Le VIH entraîne une perte progressive de cellules immunitaires, les LcT CD4. Ces mêmes cellules sont aussi impliquées dans la SEP, car elles initient la cascade d'évènements conduisant à l'inflammation du cerveau et de la moelle épinière
- Le traitement jouerait un rôle protecteur contre le risque de SEP ou la progression de la maladie. Il pourrait également inhiber l'activité du virus d'Epstein-Barr régulièrement décrit parmi les facteurs exogènes de la SEP.

Ces observations épidémiologiques ont conduit les chercheurs à explorer plus précisément les mécanismes biologiques pouvant expliquer cet effet protecteur potentiel. Des études expérimentales ont ainsi été réalisées afin d'évaluer l'impact de l'inhibition du protéasome sur l'inflammation dans des modèles animaux de SEP.

Une seconde étude (209), chez l'animal, a permis de vérifier l'hypothèse selon laquelle l'inhibition du protéasome préviendrait le développement de l'inflammation aigüe. Chez 2 modèles de rongeurs (rat et souris), une administration intrapéritonéale de ritonavir a empêché l'apparition de signes cliniques d'EAE (encéphalomyélite auto-immune expérimentale). De plus, ces animaux traités ne présentent pas de rechute à distance et deviennent résistants à une nouvelle induction de la maladie.

Ces données cliniques sont corrélées à l'absence d'infiltrat inflammatoire du SNC, et à une inhibition des cytokines inflammatoires.

L'effet clinique observé chez les animaux traités par le ritonavir est corrélé à une modification de l'expression des cytokines dans le SNC avec :

- Une augmentation de la production des cytokines de type Th2 (IL-10)
- Un retard d'expression des cytokines de type Th1 (IL-1)

Ces données expérimentales permettent de montrer que l'inhibiteur de protéasome (Ritonavir) pourrait représenter une nouvelle stratégie thérapeutique contre la SEP.

Pour conclure, l'inhibition du protéasome semble représenter une cible intéressante dans les nouvelles stratégies thérapeutiques de la SEP. Néanmoins les études scientifiques semblent insuffisantes pour une nouvelle AMM des traitements antirétroviraux dans la SEP.

5. Remyélinisation

La sclérose en plaques est caractérisée par des plaques de démyélinisation disséminées dans le cerveau et la moelle épinière. La remyélinisation est contrôlée par l'activité des fibres nerveuses et la libération de neurotransmetteurs joue un rôle clé dans le contrôle de la myélinisation (210). Ainsi, stimuler l'activité électrique après l'apparition d'une lésion pourrait accélérer le processus de remyélinisation. Un essai clinique mené par le Pr Céline Louapre, neurologue française exerçant à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, est en cours pour explorer cette piste de l'activité électrique.

Les stratégies de remyélinisation et de neuroprotection (211) ont pour objectif de protéger l'axone dont l'atteinte, en grande partie secondaire à une démyélinisation prolongée, est précoce dans la maladie. Elles comportent 2 aspects (212):

- Remyélinisation par voie endogène : il s'agit d'amplifier les capacités de réparation spontanée de la myéline
- Remyélinisation par voie exogène : greffe de cellules potentiellement myélinisantes.

Selon le Pr Louapre, la remyélinisation est possible car il existe, y compris dans le cerveau adulte, des cellules capables de (re)former la gaine de myéline. Ces cellules appelées précurseurs d'oligodendrocytes peuvent migrer et se différencier en oligodendrocyte, puis former à nouveau la myéline autour des axones, cette nouvelle myéline étant habituellement plus fine mais capable de restaurer une conduction nerveuse efficiente et surtout limiter le risque de dégénérescence de l'axone (213).

Un essai randomisé en double aveugle et croisé (214) porte majoritairement sur des patients avec une névrite optique, signe précoce la SEP. La réparation de la myéline est évaluée en mesurant la vitesse de conduction de l'influx nerveux dans le nerf optique. Des résultats intéressants ont notamment été obtenus avec le fumarate de clémastine, un antihistaminique de première génération en vente libre aux États-Unis mais non homologué en France. Dans un essai randomisé, la prise de fumarate matin et soir a permis une amélioration plus importante de l'acuité visuelle, en comparaison avec le groupe témoin prenant le placebo.

Les recherches actuelles se concentrent sur le développement de stratégies pharmacologiques visant à promouvoir la remyélinisation. Ces approches devraient permettre d'améliorer les capacités de régénération de la myéline, et par conséquent, de ralentir la progression de la maladie (215).

Ces stratégies expérimentales ont conduit à l'identification de molécules pro myélinisantes ciblant différentes voies comprenant notamment (216) :

- Des modulateurs de récepteurs muscariniques
- Des antagonistes du récepteur H3 de l'histamine comme le bavisant
- Du rétinol
- Des voies des leucotriènes
- Des modulateurs de la signalisation hormonale

Cependant, malgré le grand nombre de molécules identifiées, la transition vers des essais thérapeutiques reste difficile et les résultats à ce jour publiés montrent des résultats modestes (217).

6. Thérapie cellulaire

Jusqu'à récemment, les sociétés savantes pensaient que les tissus cérébraux endommagés ne pouvaient pas être réparés et qu'ils entraînaient des symptômes permanents et irréversibles. Cependant, des découvertes médicales récentes ont prouvé que la croissance des cellules cérébrales et l'amélioration des fonctions neurologiques sont possibles.

A. Cellules CAR-T

Initialement développée en oncologie, les cellules CAR-T sont des lymphocytes T modifiés génétiquement dans le but de reconnaître puis d'éliminer les cellules cibles. Ce traitement consiste en un prélèvement de lymphocytes T du patient (par leucaphérèse) puis une modification ex-vivo afin d'induire, dans leur noyau, la transcription des récepteurs antigéniques chimériques (CAR) permettant la reconnaissance des cellules à détruire, dans le cas de la SEP ce sont les lymphocytes B. Des études précliniques sur des modèles animaux sont en cours afin d'étudier la réduction de ces cellules auto-immunes et de l'inflammation. Une revue publiée en 2025 dans *Multiple Sclerosis and Related Disorders* (218) souligne que les CAR-T permettent de perturber l'inflammation chronique médiée par les LcB, notamment dans les formes progressives. De plus, les données issues d'études de phase 1 suggèrent un profil de tolérance acceptable et des signaux d'efficacité avec une réduction de l'activité immunitaire intrathécale.

Plusieurs limites majeures persistent, notamment les données cliniques limitées (effectifs faibles et absence d'essais randomisés), une toxicité potentielle (219) (syndrome de

relargage cytokinique (CRS) (220) et neurotoxicité) ainsi qu'un manque de recul à long terme notamment sur la durée de l'effet positif sur la maladie.

A ce jour, les cellules CAR-T restent une approche expérimentale, réservée à des essais cliniques précoces.

B. Cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses multipotentes (CSMM) sont issues de la moelle osseuse, du tissu adipeux et du cordon ombilical. Elles possèdent des propriétés d'immunomodulation, de neuroprotection et de réparation (remyélinisation indirecte). Elles pénètrent dans l'organisme et réparent les zones endommagées, tout en créant de nouvelles cellules saines. Chez les patients atteints de SEP, la thérapie par CSM est apparue comme une approche prometteuse en raison de leur capacité de remplacement des cellules endommagées et de restauration de la fonction cérébrale (Figure 25).

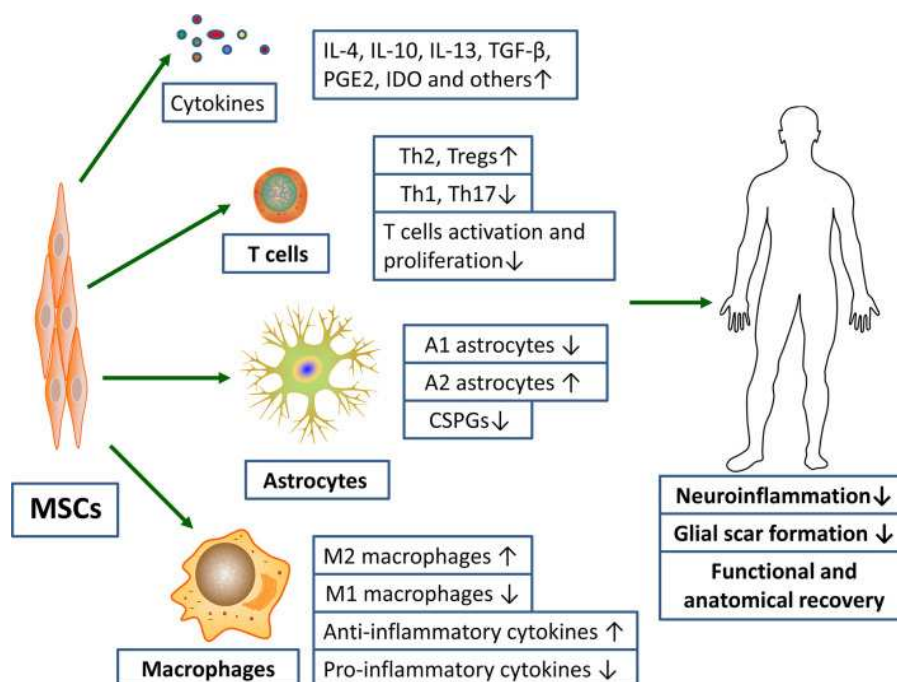


Figure 25 : Résumé du rôle des cellules souches mésenchymateuses (221)

MSCs : cellules souches mésenchymateuses (Mesenchymal Stromal Cell)

Plusieurs essais cliniques de phase 1 et 2 montrent une bonne tolérance et des signaux d'efficacité (stabilisation et parfois amélioration des symptômes) (222).

Une méta-analyse récente (223) PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) incluant 34 études a permis de montrer une amélioration de l'EDSS d'environ 1,2 points, une réduction de l'activité lésionnelle de la SEP et une amélioration fonctionnelle dans 68% des études.

En revanche, malgré un profil de sécurité favorable, l'hétérogénéité des protocoles (source, dose, voie), l'absence de standardisation et le manque d'essais randomisés robustes constituent un frein au rôle thérapeutique des CSM dans la SEP (224).

En résumé, les cellules CAR-T et les CSM reposent sur 2 logiques thérapeutiques différentes. Les cellules CAR-T sont une approche ciblée potentiellement capable de réinitialiser en profondeur le système immunitaire. A l'inverse les CSM jouent un rôle surtout modulateur et réparateur, elles ne détruisent pas directement les cellules responsables mais atténuent l'inflammation et favorisent la réparation de la gaine de myéline.

Ainsi, les cellules CAR-T et les CSM représentent 2 pistes thérapeutiques innovantes amenées à prendre une place croissante dans la prise en charge de la SEP au cours des prochaines années.

7. Vaccination EBV

Depuis 2003, l'EBV est suspecté d'être impliqué dans des maladies auto-immunes et notamment dans la SEP. En effet, des titres élevés d'anticorps anti-EBV et des anticorps dirigés contre certaines protéines virales pouvant réagir de façon croisée avec des protéines du soi, comme la myéline ont été retrouvés chez des patients SEP (225).

À ce jour, il n'existe aucun traitement curatif ou prophylactique de l'infection par l'EBV. La mise au point d'un vaccin ciblant les jeunes adultes non infectés par l'EBV pourrait être déterminante dans la prévention de la sclérose en plaques (226).

Contrairement à l'idée initiale de Sir Antony Epstein, un vaccin contre l'EBV ne bloquerait probablement pas l'infection, mais pourrait prévenir les symptômes et réduire le risque de tumeurs associées (227,228). Cette limitation n'est pas un obstacle au développement du vaccin, comme l'illustre l'exemple du vaccin contre le virus varicelle-zona (VZV) (229), qui ne prévient pas l'infection mais protège contre les manifestations cliniques de la maladie.

Deux types de vaccin sont actuellement étudiés pour lutter contre l'EBV. Un vaccin prophylactique (vaccin recombinant ou vaccin à ARNm (230)) qui vise à neutraliser le virus pour bloquer l'infection et un vaccin thérapeutique qui vise à induire ou améliorer la réponse cellulaire anti-EBV chez les patients déjà touchés par le virus.

Les vaccins recombinants sont constitués de fragments purifiés du pathogène, généralement des protéines de surface, qui sont suffisantes pour déclencher une réponse immunitaire protectrice. Concernant l'EBV, les candidats vaccins sous-unitaires ciblent principalement la glycoprotéine gp350 (231).

La pertinence de concevoir un vaccin thérapeutique anti-EBV repose sur des observations cliniques issus d'essais de perfusions de lymphocytes T spécifiques d'EBV (dirigés contre les protéines virales LMP1 et LMP2). Chez les patients atteints de lymphome de Hodgkin ou de carcinome du rhinopharynx, les résultats des premières études sont encourageants, cette thérapie a permis une stabilisation temporaire de la maladie (232–234).

Une étude multicentrique randomisée en double aveugle de phase Ⅱ initiée par le NIH (National Institutes of Health) (235) débutée en septembre 2023 a pour objectif d'évaluer l'innocuité et l'immunogénicité d'un vaccin EBV gp350 – ferritine adjuvanté, administré à des adultes sains séronégatifs pour l'EBV (236).

Le vaccin agit en ciblant la glycoprotéine gp350 de l'EBV, présente à la surface du virus et des cellules infectées. La gp350 est également la principale cible des anticorps neutralisants détectés dans le sang des individus infectés naturellement par l'EBV.

La ferritine, une protéine de stockage du fer présente chez les espèces vivantes, est considérée comme une plateforme vaccinale prometteuse, car elle permet d'exposer les protéines du virus ciblé en grand nombre à sa surface. La participation est prévue pour une durée de 18 à 30 mois et l'essai devrait se terminer à l'été 2026 (237).

L'intérêt des laboratoires pour le développement de vaccins contre l'EBV reste relativement limité. Cela s'explique par la faible morbidité globale du virus comparée à d'autres agents infectieux et par la complexité du développement d'un vaccin efficace contre un virus à latence persistante.

En conclusion, les nombreuses stratégies thérapeutiques actuellement en développement dans la SEP témoignent d'une évolution majeure de la compréhension physiopathologique de la maladie. Alors que les traitements historiques ciblaient principalement l'inflammation périphérique et la réduction des poussées, les nouvelles approches cherchent à agir sur des mécanismes impliqués dans la progression du handicap, la neurodégénérescence et l'échec de la réparation tissulaire. Les inhibiteurs de BTK, les stratégies de remyélinisation, les thérapies cellulaires ou encore les approches ciblant l'EBV illustrent la volonté de développer des traitements capables d'agir au sein même du SNC.

Malgré des résultats parfois encourageants, la majorité de ces traitements restent encore à un stade expérimental ou précoce de développement. Les données disponibles demeurent souvent limitées par des effectifs restreints, un manque de recul à long terme ou des résultats cliniques hétérogènes. Les formes progressives de SEP, en particulier, continuent de représenter un défi thérapeutique majeur, ce qui souligne l'existence de besoins médicaux encore insuffisamment couverts.

Quatrième partie : Amélioration du parcours de soins

I. État des lieux de l'organisation des soins en France

Depuis plus d'une dizaine d'années, de nombreux progrès ont été réalisés dans la connaissance et la prise en charge des patients touchés par la SEP. De nouveaux traitements permettent aujourd'hui de ralentir l'évolution de la maladie grâce à des recherches actives en France et dans le monde entier. En parallèle, les professionnels de santé ont pris conscience qu'il était essentiel d'accompagner les malades dans leur vie quotidienne, en considérant les symptômes et en les aidant sur le plan psychologique et social.

En France, la prise en charge d'un patient atteint de sclérose en plaques s'inscrit dans le cadre du parcours de soins coordonnés du système de santé, qui repose sur une démarche progressive et pluridisciplinaire (238).

1. La consultation initiale et le diagnostic

Le parcours débute généralement par une consultation avec le médecin traitant, qui peut suspecter une pathologie neurologique devant des symptômes évocateurs (par exemples des troubles sensitifs, ou des troubles visuels). Le médecin traitant joue un rôle de coordinateur : il oriente le patient vers un neurologue pour approfondir le diagnostic (239).

Comme expliqué dans la première partie, le diagnostic de SEP repose sur un faisceau d'éléments cliniques et paracliniques basé sur les critères de Mc Donald. Une fois le diagnostic posé, l'annonce est faite par le neurologue, souvent en présence de professionnels formés ou avec un soutien psychologique, car il s'agit d'un moment clé pour le patient.

2. Suivi médical spécialisé

Un neurologue référent devient alors le pivot médical du suivi à long terme. Il évalue l'activité de la maladie, prescrit et ajuste les traitements de fond destinés à réduire la fréquence des poussées et ralentir la progression, ainsi que les traitements des poussées aiguës. Le neurologue collabore étroitement avec le médecin traitant pour assurer le suivi global, notamment la prise en charge des symptômes associés (fatigue, douleurs, troubles urinaires, ...) (239). En parallèle, des centres de ressources et de compétences pour la SEP (CRC-SEP) existent en France (240). Ils réunissent des équipes pluridisciplinaires hospitalières spécialisées dans la prise en charge de la SEP, complètent le suivi neurologique et peuvent être sollicités pour des diagnostics complexes ou des décisions thérapeutiques particulières.

3. Prise en charge pluridisciplinaire

Au-delà du neurologue et du médecin traitant, la prise en charge est multidisciplinaire. Elle inclut des professionnels paramédicaux selon les besoins du patient : kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthophonistes pour la rééducation fonctionnelle, infirmières spécialisées et équipes d'éducation thérapeutique pour accompagner l'adhésion aux traitements, psychologues ou neuropsychologues pour le soutien émotionnel et cognitif mais aussi spécialistes complémentaires (ophtalmologues, urologues, ...) selon les symptômes associés. Cette coordination peut être renforcée par des réseaux de santé dédiés à la SEP, présents sur une grande partie du territoire (CRC-SEP dans chaque région et PARC SeP à Lille). Ces réseaux ont pour objectif d'optimiser la continuité des soins, d'harmoniser les pratiques entre ville et hôpital et de faciliter l'accès aux ressources, tant pour les patients que pour les professionnels de santé (241).

4. Reconnaissance administrative et accompagnement social

Dès le diagnostic, le médecin peut initier une demande de reconnaissance en affection de longue durée (ALD) numéro 25 pour la SEP, ce qui permet une prise en charge à 100% des soins liés à la maladie par l'Assurance maladie. Cet accompagnement ne se limite pas aux soins médicaux : il comprend également l'accès aux aides sociales, l'adaptation de la vie quotidienne, l'orientation vers des associations de patients et le soutien psychosocial (242).

II. Les traitements non médicamenteux

1. Kinésithérapie

La kinésithérapie ne permet pas à proprement parler de soigner la sclérose en plaques, mais elle remplit une fonction essentielle dans la prise en charge des patients. En effet, l'accompagnement et les exercices pratiqués permettent une amélioration notable de la qualité de vie. Cette discipline est indispensable chez les patients qui présentent entre autres des troubles de l'équilibre, une faiblesse musculaire ou des difficultés à la marche.

Compte tenu de l'évolution par poussées de la SEP et la fatigue intense souvent associée, le contenu et la durée des séances sont à adapter en fonction des capacités du moment des patients (243).

La rééducation inclut différentes techniques, notamment des étirements, des exercices d'équilibre et de coordination mais aussi des soins à visée antalgique lors des poussées, afin de soulager les douleurs. Le renforcement musculaire est aussi recommandé pour combattre les déficits moteurs associés à la maladie.

Le kinésithérapeute a également pour mission de rassurer le patient afin de l'aider à lutter contre la kinésiophobie, autrement dit, la peur du mouvement au quotidien. Il l'encouragera notamment à s'engager dans des activités physiques douces en dehors des épisodes douloureux et de fatigue. Enfin, il pourra lui suggérer des exercices à pratiquer entre les sessions pour en prolonger les effets (243).

2. Ergothérapie

Si les contraintes liées à la sclérose en plaques entravent les activités quotidiennes, l'ergothérapie peut s'avérer bénéfique. Elle permet de soutenir les patients dans le maintien ou le développement de leur autonomie à domicile ou dans leur activité professionnelle. Cela implique l'élaboration de stratégies individuelles, par l'utilisation de moyens auxiliaires et par des exercices spécifiques, établis à l'issue de différents tests (mobilité de la main, force de préhension, ...). Différents bilans sont réalisés par le professionnel : bilan sensitif et cognitif ainsi qu'un bilan d'indépendance dans les activités de la vie quotidienne (AVQ). L'ergothérapeute va accompagner le patient à adapter son quotidien en fonction de sa situation actuelle et proposera une adaptation de son cadre de vie pour répondre au mieux à sa nouvelle condition.

Les bienfaits de l'ergothérapie sont les suivants (244,245) :

- Gestion de la fatigue chronique : approche éducative sur la gestion de la fatigue et des temps de repos
- Entraînement des capacités cérébrales : attention, mémoire, planification des actions, utilisation des chiffres et capacité d'adaptation
- Utilisation de moyens auxiliaires : par exemple couverts modifiés pour faciliter les repas
- Exercices physiques en cas d'ataxie et de tremblements : préhension ciblée applicable à la vie quotidienne, apprentissage de mouvements coordonnés

3. Orthophonie

L'orthophonie est une profession paramédicale qui prend en charge le langage, la parole, la voix et la déglutition. Elle participe à l'accompagnement des difficultés de voix (dysphonie), de parole (dysarthrie) ou de déglutition (dysphagie) rencontrées par les patients atteints de SEP. Ces troubles peuvent apparaître très tôt, dès le diagnostic de la pathologie et concernent environ deux tiers des patients. Par ailleurs, les troubles de la déglutition peuvent toucher plus de la moitié des patients, à divers degrés.

Le suivi par un orthophoniste est donc essentiel, il permet de pallier les troubles de langages et d'améliorer l'aisance des patients au quotidien dans leurs différentes prises de parole.

En travaillant sur la fonction d'élocution et la mémoire verbale, ce professionnel va aider le patient dans le maintien de ses capacités de dénomination, de narration, d'expression, d'application des règles de la conversation, de l'intonation et de la posture durant une discussion.

Le caractère répétitif des exercices est primordial car il fait intervenir le phénomène de plasticité cérébrale, à la suite d'une lésion, le cerveau est capable de se réorganiser en mobilisant des aires cérébrales intactes à la place de celles lésées.

Cet accompagnement est davantage recommandé dans le cas d'un handicap neurologique sévère générant des difficultés de dénomination orale mais également auprès des malades jeunes. Les handicaps auxquels ils sont confrontés entraînant une désinsertion socioprofessionnelle (246).

4. Psychologie

Les troubles psychologiques sont fréquents au cours de la sclérose en plaques, avec un impact conséquent sur la qualité de vie. Ils nécessitent une prise en charge reposant à la fois sur un traitement médicamenteux et une psychothérapie.

Trois principaux troubles psychologiques sont courants chez les patients souffrant de SEP : la dépression, l'anxiété et l'hyper-expressivité émotionnelle (247). Au cours de la maladie, ces affections surviennent avec une fréquence bien plus élevée que dans la population générale (248).

Le traitement psychologique repose sur la prise d'un antidépresseur, constituant ainsi le traitement de fond de la dépression et de l'anxiété, ainsi qu'un travail psychothérapeutique.

Il existe diverses approches psychothérapeutiques (thérapie cognitivo-comportementale, thérapie systémique, psychanalyse). Selon les difficultés éprouvées par le patient et de ses attentes, le travail peut être réalisé dans différents cadres tels que des entretiens individuels, conjugaux, familiaux ou encore dans des groupes de parole. Ces groupes constituent un espace d'échanges et de partages d'expériences, permettant de rompre l'isolement social dont peuvent souffrir certains patients.

Les médecins psychiatres ou les psychologues font partie intégrante du parcours de soins des patients atteints de SEP. Un soutien psychologique permet de confier des difficultés, des craintes sur l'avenir et sur l'évolution de la maladie mais il permet également de mieux vivre les perturbations déclenchées par la maladie, par les traitements ou les hospitalisations (249,250).

5. Médecine complémentaire

Les médecines complémentaires sont également appelées « médecines douces » ou médecines parallèles, non conventionnelles. Elles n'utilisent pas ou très peu de substances synthétiques pharmaceutiques. Généralement elles ne sont pas remboursées par notre système de santé français. Parfois controversées, certaines méthodes sont en accord avec les principes de la médecine occidentale alors que d'autres reposent sur des concepts d'énergie, d'équilibre ou de spiritualité. En parallèle d'un suivi médical, de nombreux patients se tournent vers ces techniques alternatives pour soulager les douleurs, diminuer les effets indésirables et compléter la prise en charge allopathique.

Plusieurs thérapies de médecine complémentaire peuvent produire des effets bénéfiques sur les manifestations de la SEP sous réserve qu'elles soient considérées comme un complément de traitement et non comme une alternative à la médication. De plus, il est primordial de prévenir le neurologue chargé du suivi lors de la prise de certains traitements à base de plantes notamment, pouvant s'avérer agressifs ou interagir avec le traitement médicamenteux.

Les techniques comme la massothérapie, l'acupuncture, le yoga et l'ostéopathie aident à soulager crampes, spasticité, fatigue, vertiges tout en facilitant une meilleure gestion du stress, de l'anxiété et de la douleur.

De même, des pratiques telles que la méditation, la visualisation, l'hypnose, la relaxation et la sophrologie contribuent à réguler les symptômes invalidants de la pathologie (251–253).

III. Rôle du pharmacien dans la prise en charge

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central caractérisé par une évolution imprévisible et des répercussions fonctionnelles, psychologiques et sociales importantes. Dans ce contexte, le pharmacien occupe une place centrale au sein du parcours de soins, notamment dans l'accompagnement thérapeutique, la prévention des complications et l'amélioration de l'observance(254).

1. Vaccination et prévention des risques infectieux

La majorité des traitements de fond de la sclérose en plaques possèdent une activité immunomodulatrice ou immunosuppressive, exposant les patients à un risque infectieux non négligeable. Dans ce contexte, la prévention infectieuse constitue un enjeu majeur du parcours de soins, et le pharmacien d'officine occupe une position stratégique de proximité. Le pharmacien participe au repérage des vaccinations recommandées (Tableau 4) : grippe saisonnière, Covid-19, pneumocoque, rappels dTCaP, ou encore VZV avant l'immunosuppression (255).

Son rôle est d'analyser le carnet vaccinal du patient, d'identifier les vaccins vivants atténués, contre-indiqués sous immunosuppression et alerter le neurologue ou le médecin traitant.

Depuis l'élargissements des compétences vaccinales en 2022, le pharmacien peut prescrire et administrer plusieurs vaccins figurant au calendrier vaccinal dès l'âge de 11 ans, ce qui permet d'améliorer la couverture vaccinale et de limiter les pertes de chance thérapeutique pour les patients (256).

Les vaccins inactivés sont globalement sûrs pour les patients SEP tandis que les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués sous immunosuppression.

La réponse vaccinale peut être diminuée avec les : anti-CD20, les modulateurs S1P et les thérapies de déplétion lymphocytaire (257,258).

Vaccin	Type de vaccin	Recommandations	Injection possible par le
Grippe	Vaccin entier inactivé	Annuelle	
Covid-19	Vaccin ARNm	Tous les 6 mois	
Pneumocoque	Vaccin polysidique conjugué	Si immunosuppression	
Méningocoques	Vaccin polysidique	Avant le début du traitement si possible, sinon	
dTcaP	Vaccin fraction antigénique protéique	Rappels standards (25, 45, 65 puis tous les 10 ans)	
Zona (VZV)	Vaccin recombinant adjuvanté	Important avant immunosuppression Si sérologie négative	
HPV	Vaccin adjuvanté quadrivalent recombinant	Selon l'âge du patient Jusque 26 ans : H et F	
Hépatite B	Vaccin recombinant	Si traitement par anti-CD20 et sérologie négative	
ROR	Vaccin vivant atténué	Au moins 4 semaines avant la mise en place du traitement	

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des recommandations vaccinales chez les patients atteints de sclérose en plaques selon la SFSEP de 2024 (259)

De plus, le pharmacien contribue à la prévention globale du risque infectieux en éduquant les patients notamment sur l'hygiène (hygiène des mains, conduite à tenir en cas de fièvre, prévention des infections respiratoires). Il sensibilise aussi aux signes d'alerte (réactivation herpétique, infections récurrentes, symptômes neurologiques atypiques).

Ce professionnel de santé agit comme interface entre neurologue, médecin traitant, infirmier ou encore centre spécialisé SEP. L'intégration du pharmacien dans le parcours vaccinal du patient SEP permet d'anticiper les risques infectieux liés aux thérapies immunomodulatrices.

2. Accompagnement de l'observance et éducation thérapeutique

L'observance des traitements dans la sclérose en plaques peut être compromise par plusieurs facteurs. Les schémas thérapeutiques sont parfois contraignants, notamment avec les traitements sous-cutanés ou les immunothérapies nécessitant une surveillance biologique régulière. A cela s'ajoutent des effets indésirables tels que la fatigue, les réactions locales ou les troubles digestifs, susceptibles d'altérer l'adhésion du patient.

Par ailleurs, la variabilité évolutive de la maladie peut entraîner une perception fluctuante du bénéfice thérapeutique. Certains patients, en phase stable, peuvent remettre en question la nécessité du traitement, tandis que d'autres peuvent développer des inquiétudes liées aux risques immunologiques. L'intervention du pharmacien dans ce type de situation dépasse la simple dispensation et s'inscrit dans une démarche d'accompagnement continu (260).

L'une des contributions majeures du pharmacien réside dans sa capacité à identifier précocement les situations à risque de non-observance. La répétition des délivrances permet d'observer des retards des interruptions ou des modifications spontanées du traitement. Cette vigilance permet d'initier une intervention adaptée, qu'il s'agisse d'une réexplication du traitement, d'une orientation vers le médecin ou la proposition d'outils facilitant la prise (261).

L'éducation thérapeutique du patient permet l'acquisition de compétences nécessaires à l'autogestion de la maladie. Dans la SEP, cette démarche prend une dimension particulière en raison de la complexité des thérapeutiques et de l'évolution parfois imprévisible.

Les entretiens pharmaceutiques constituent un outil structuré permettant d'optimiser le suivi des patients atteints de SEP. Ils offrent un temps dédié à l'évaluation de l'observance, à la compréhension du traitement et à l'identification des difficultés rencontrées par le patient. Durant ces entretiens, le pharmacien peut aborder la gestion des effets indésirables, les modalités d'administration, la prévention des interactions médicamenteuses et les enjeux de la surveillance biologique.

Ils permettent également de repérer les situations nécessitant une coordination avec l'équipe médicale, notamment lors d'un changement de traitement ou de la survenue d'événements indésirables. Ces derniers s'inscrivent dans une logique de continuité des soins et d'interprofessionnalité. Ces dispositifs contribuent à améliorer la sécurité thérapeutique, l'adhésion au traitement et la satisfaction des patients, tout en valorisant le rôle clinique du pharmacien (262).

3. Rôle psychosocial et soutien du patient

La sclérose en plaques touche fréquemment des adultes jeunes et s'accompagne d'un retentissement psychologique important, lié à l'incertitude de cette maladie évolutive, à la fatigue chronique et aux limitations fonctionnelles.

Le pharmacien, professionnel de proximité, occupe une place privilégiée pour soutenir le patient dans son parcours. La fréquence des interactions à l'officine favorise l'établissement d'une relation thérapeutique durable. Cette relation permet d'aborder progressivement des sujets sensibles, tels que les craintes vis-à-vis des immunothérapies, les difficultés professionnelles ou l'impact psychologique de la maladie.

Le pharmacien adapte une posture d'écoute active et de soutien, encourageant le patient à exprimer ses préoccupations et à participer aux décisions thérapeutiques. Cet accompagnement contribue à réduire l'isolement, à améliorer l'acceptation de la maladie et à favoriser l'autonomie du patient. De plus, il participe indirectement à l'observance et à la qualité de vie, dimensions essentielles dans la prise en charge de ce type de maladie chronique (263).

CONCLUSION

La sclérose en plaques demeure à ce jour une pathologie neurologie chronique complexe, à l'interface de mécanismes immunologiques, environnementaux et génétiques. Au fil de ce travail, les progrès réalisés ces dernières décennies ont profondément transformé notre compréhension de la maladie, tant sur le plan de sa physiopathologie que de son diagnostic et de sa prise en charge.

Les avancées dans l'identification des facteurs étiologiques ont permis de mieux appréhender les mécanismes impliqués dans le déclenchement de la maladie. L'interaction entre des facteurs endogènes, notamment la susceptibilité génétique et des facteurs exogènes tels que la carence en vitamine D, le tabagisme, l'obésité ou encore l'infection par le virus d'Epstein-Barr, constitue aujourd'hui un modèle explicatif solide. Cette meilleure compréhension ouvre la voie à des stratégies de prévention ciblées et à une identification plus précoce des populations à risque.

En parallèle, les progrès diagnostiques, en particulier grâce à l'amélioration de l'IRM et à la précision des critères diagnostiques de McDonald, ont permis un diagnostic plus précoce et plus fiable. Cette précocité diagnostique est essentielle car elle conditionne l'instauration rapide des traitements et, par conséquent, l'évolution de la maladie.

Sur le plan thérapeutique, les stratégies actuelles ont considérablement évolué, passant d'une prise en charge essentiellement symptomatique à une approche globale intégrant traitements des poussées, traitements de fonds et prise en charge des symptômes. L'élargissement de l'arsenal thérapeutique, avec des molécules aux mécanismes d'action diversifiés, a permis une personnalisation des traitements en fonction du profil des patients et de l'activité de la maladie. Ces avancées se traduisent par une réduction significative de la fréquence des poussées, mais également par un ralentissement de la progression du handicap, améliorant ainsi la qualité de vie des patients.

Enfin, les perspectives thérapeutiques présentées dans cette thèse témoignent d'un dynamisme important de la recherche. Les traitements en cours de développement, tels que les inhibiteurs de tyrosine kinase BTK, les stratégies de remyélinisation ou encore les thérapies cellulaires, laissent entrevoir des approches innovantes ciblant plus finement les mécanismes de la maladie. De plus, l'exploration de pistes préventives, notamment autour du virus d'Epstein-Barr, pourrait à terme modifier profondément l'histoire naturelle de la sclérose en plaques. Il apparaît ainsi essentiel de poursuivre le développement de traitements adaptés à l'ensemble des formes de sclérose en plaques, tout en tenant compte du fait que les différentes stratégies thérapeutiques présentent aujourd'hui des niveaux d'efficacité et de validation encore hétérogènes.

Au-delà des traitements médicamenteux, l'amélioration du parcours de soins constitue un enjeu majeur. Le suivi pluridisciplinaire, l'intégration des approches non médicamenteuses et le rôle croissant des professionnels de santé, notamment du pharmacien d'officine, dans l'éducation thérapeutique et l'accompagnement des patients, participent à une prise en charge plus globale et centrée sur le patient.

Ainsi, l'ensemble de ces avancées converge vers une médecine plus précoce, plus personnalisée et plus efficace. Longtemps considérée comme une maladie évolutive aux options thérapeutiques limitées, la sclérose en plaques a vu naître ces dernières années une amélioration considérable de sa prise en charge permettant non seulement de ralentir la progression du handicap, mais aussi de préserver durablement l'autonomie et la qualité de vie des patients. Cette évolution souligne l'importance de poursuivre les efforts de recherche et d'innovation, afin de transformer ces perspectives prometteuses en réalités cliniques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>
2. Dymment DA, Sadovnick AD, Ebers GC. Genetics of multiple sclerosis. *Hum Mol Genet*. 1997;6(10):1693-8. doi:10.1093/hmg/6.10.1693 PubMed PMID: 9300661.
3. Patsopoulos NA. Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2 juill 2018;8(7):a028951. doi:10.1101/cshperspect.a028951 PubMed PMID: 29440325; PubMed Central PMCID: PMC6027932.
4. Locus for severity implicates CNS resilience in progression of multiple sclerosis. *Nature*. juill 2023;619(7969):323-31. doi:10.1038/s41586-023-06250-x
5. Des scientifiques cernent le premier facteur génétique associé à la gravité de la SP | Société canadienne de la SP [Internet]. 2026 [cité 1 avr 2026]. Disponible sur: <https://spanada.ca/recherche-sur-la-sp/nouvelles-sur-la-recherche/facteur-genetique-gravite-sp>
6. Rival M, Thouvenot E. Non-infectious environmental risk factors of multiple sclerosis: Mechanisms and intervention windows for prevention. *Rev Neurol (Paris)*. 14 avr 2026;S0035-3787(26)00504-7. doi:10.1016/j.neurol.2026.03.010 PubMed PMID: 41986183.
7. FRON JB. RecoMédicales [Internet]. 2020 [cité 15 avr 2026]. Vitamine D et supplémentation. Disponible sur: <https://recomedicales.fr/recommandations/vitamine-d/>
8. Landrier JF. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *OCL*. 1 mai 2014;21(3):D302. doi:10.1051/ocl/2014001
9. Vitamine D et cancer • Cancer Environnement. *Cancer Environnement* [Internet]. [cité 15 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/nutrition-activite-physique/vitamine-d-et-cancer/>
10. (PDF) Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *ResearchGate*. 7 févr 2026. doi:10.1051/ocl/2014001
11. Vitamine D : pourquoi et comment assurer un apport suffisant ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 15 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-pourquoi-et-comment-assurer-un-apport-suffisant>
12. 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. doi:10.1136/jnnp.2011.240432 PubMed PMID: 21478203.
13. 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.* mai 2014;75(5):739-58. doi:10.1002/ana.24165 PubMed PMID: 24771567.
14. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 1 janv 2013;5(1):51-108. doi:10.4161/derm.24494 PubMed PMID: 24494042; PubMed Central PMCID: PMC3897598.
 15. Li Y, Xu Y, Pei X, Liu Z, Gao D, Ma L, et al. Vitamin D status, supplementation, and multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2026;17:1775270. doi:10.3389/fimmu.2026.1775270 PubMed PMID: 41983136; PubMed Central PMCID: PMC13070826.
 16. 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.* déc 2015;21(14):1856-64. doi:10.1177/1352458515578770 PubMed PMID: 25948625; PubMed Central PMCID: PMC4657387.
 17. 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. doi:10.1177/1756285612473513 PubMed PMID: 23483715; PubMed Central PMCID: PMC3582312.
 18. FRENCH-By-Fondation-ARSEP.pdf [Internet]. [cité 12 mai 2026]. Disponible sur: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2023/02/FRENCH-By-Fondation-ARSEP.pdf>
 19. L M. Environmental factors in the development of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris).* juin 2018;174(6). doi:10.1016/j.neurol.2018.03.010 PubMed PMID: 29735167.
 20. Weston M, Constantinescu CS. What role does tobacco smoking play in multiple sclerosis disability and mortality? A review of the evidence. *Neurodegener Dis Manag.* 2015;5(1):19-25. doi:10.2217/nmt.14.45 PubMed PMID: 25711451.
 21. Healy BC, Glanz BI, Rintell DJ, et al. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol.* 2015;72(10). doi:10.1001/jamaneurol.2015.1788.
 22. Wu J, Olsson T, Hillert J, Alfredsson L, Hedström AK. Influence of oral tobacco versus smoking on multiple sclerosis disease activity and progression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 août 2023;94(8):589-96. doi:10.1136/jnnp-2022-330848 PubMed PMID: 37001984.
 23. Hosseinzadeh A, Thompson PR, Segal BH, Urban CF. Nicotine induces neutrophil extracellular traps. *J Leukoc Biol.* nov 2016;100(5):1105-12. doi:10.1189/jlb.3AB0815-379RR PubMed PMID: 27312847; PubMed Central PMCID: PMC5069087.
 24. Tabac : quels sont les risques pour la santé ? [Internet]. [cité 17 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/tabac/risques-tabagisme>
 25. Agence de la santé publique du Canada. Fiche technique santé-sécurité : agents pathogènes – Virus d’Epstein-Barr [Internet]. Ottawa (ON): Agence de la santé publique du Canada; 2011 [cité le 17 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante->

26. 5-Epstein-Barr-Virus.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2025/06/5-Epstein-Barr-Virus.pdf>
27. 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. doi:10.1126/science.abj8222 PubMed PMID: 35025605.
28. Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, Steinman L, Hartung HP, Maniar T, et al. Epstein-Barr Virus in Multiple Sclerosis: Theory and Emerging Immunotherapies. *Trends Mol Med*. mars 2020;26(3):296-310. doi:10.1016/j.molmed.2019.11.003 PubMed PMID: 31862243; PubMed Central PMCID: PMC7106557.
29. Masson E. EM-Consulte [Internet]. [cité 17 avr 2026]. Surpoids et obésité : facteurs de risque de la sclérose en plaques. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1000420/surpoids-et-obesite-facteurs-de-risque-de-la-scler>
30. Péron D, Leteneur S, Donzé C, Découfour N, Degraeve B, Massot C. L'obésité dans la sclérose en plaques (SEP) : une comorbidité impactant la locomotion. *Rev Neurol (Paris)*. 1 avr 2025;Journées de Neurologie de Langue Française 2025181:S129. doi:10.1016/j.neurol.2025.01.251
31. Clément K, Vignes S. Inflammation, adipokines et obésité. *Rev Médecine Interne*. 1 sept 2009;30(9):824-32. doi:10.1016/j.revmed.2009.03.363
32. Liang W, Qi Y, Yi H, Mao C, Meng Q, Wang H, et al. The Roles of Adipose Tissue Macrophages in Human Disease. *Front Immunol*. 9 juin 2022;13:908749. doi:10.3389/fimmu.2022.908749 PubMed PMID: 35757707; PubMed Central PMCID: PMC9222901.
33. Toussirot E. Adipocytokines : des acteurs de l'inflammation dans les rhumatismes inflammatoires chroniques et les maladies auto-immunes ? *Presse Med*. 2013;42(1):13-18. doi:10.1016/j.lpm.2012.02.041.
34. Aubert R. Adipokines : rôle dans l'obésité et l'insulino-résistance. *Ol Corps Gras Lipides*. mars 2003;10(2):131-4. doi:10.1051/ocl.2003.0131
35. Zarraa L, Tahri A, Derbel S, Benouda S, Rouf S, Latrech H. Évaluation du statut de la vitamine D chez les obèses. *Ann Endocrinol*. 1 oct 2021;37ème Congrès de la Société Française d'Endocrinologie - Le Havre 202182(5):542. doi:10.1016/j.ando.2021.08.852
36. Péron D, Leteneur S, Donzé C, Découfour N, Degraeve B, Massot C. L'obésité dans la sclérose en plaques (SEP) : une comorbidité impactant la locomotion. *Rev Neurol (Paris)*. 1 avr 2025;Journées de Neurologie de Langue Française 2025181:S129. doi:10.1016/j.neurol.2025.01.251
37. VIRUS_HEPATITE-B.pdf [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_HEPATITE-B.pdf

38. Chaque jour l'hépatite tue des milliers de personnes, prévient l'OMS | ONU Info [Internet]. 2024 [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://news.un.org/fr/story/2024/04/1144691>
39. Hépatite B [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
40. Montpellier CHU de. CHU de Montpellier : Site Internet [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Sclérose en plaques et vaccination contre l'hépatite B. Disponible sur: <https://www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/les-polemiques-et-les-fake-news-concernant-la-vaccination/sclerose-en-plaques-et-vaccination-contre-lhepatite-b>
41. GUIDE SMACDAM [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/lap_al_d_25_sep_actualisation.pdf
42. fiche-gvp-vaccination-hbv-et-sep-20160522.pdf [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/groupe-prevention/fiches-polemiques-vaccinales/fiche-gvp-vaccination-hbv-et-sep-20160522.pdf>
43. Mouchet J, Bégaud B. Hepatitis B vaccination and central demyelination - History, description and observed/expected analyses of 624 cases reported to the French pharmacovigilance over a 20-year period. *Vaccine*. 3 avr 2019;37(15):2142-8. doi:10.1016/j.vaccine.2019.02.046 PubMed PMID: 30851966.
44. Pourcher V, Lebrun C, Vukusic S. Vaccinations et sclérose en plaques : recommandations de la Société francophone de la sclérose en plaques (SFSEP). *Médecine Mal Infect*. 1 sept 2020;21es Journées Nationales d'Infectiologie50(6, Supplement):S175-6. doi:10.1016/j.medmal.2020.06.375
45. Histoire d'une polémique : vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaques [Internet]. 2018 [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Sclerose-en-plaques>
46. Castel JP. Le système nerveux central [Internet]. Campus de Neurochirurgie; 2006 [cité le 18 avr 2026]. Disponible sur: https://campus.neurochirurgie.fr/IMG/pdf/Le_Syst_me_Nerveux_Central_-_G_R_n_R_ralit_R_s.pdf
47. Le cerveau. Fondation pour la Recherche sur le Cerveau [Internet]. [cité 20 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/a-la-decouverte-du-cerveau/le-cerveau/>
48. Le cerveau. Fondation pour la Recherche sur le Cerveau [Internet]. [cité 15 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/a-la-decouverte-du-cerveau/le-cerveau/>
49. Tatu L. Anatomie du cervelet. *Rev Neurol (Paris)*. 1 mars 2017;Journées de Neurologie de langue française 2017173:S183-4. doi:10.1016/j.neurol.2017.01.356
50. Chapitre 1 : Anatomie descriptive et fonctionnelle | www.cen-neurologie.fr [Internet]. [cité 20 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/les->

51. cancer CCS/ S canadienne du. Société canadienne du cancer [Internet]. 2020 [cité 20 avr 2026]. Anatomie et physiologie du système nerveux. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/neuroblastoma/what-is-neuroblastoma/the-nervous-system>
52. Le neurone. Fondation pour la Recherche sur le Cerveau [Internet]. [cité 20 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/a-la-decouverte-du-cerveau/le-neurone/>
53. Anatomie du cerveau : Comment fonctionne le cerveau humain ? [Internet]. [cité 20 avr 2026]. Disponible sur: <https://institutducerveau.org/fiches-fonctions-cerveau/cerveau>
54. Chapitre 2 : Cellules du système nerveux et des muscles | www.cen-neurologie.fr [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/les-fondamentaux-de-la-pathologie-neurologique/notions-fondamentales/chapitre-2-cellules-du-systeme-nerveux-et-des-muscles>
55. Khan Academy [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Aperçu de la structure et de la fonction du neurone (leçon). Disponible sur: <https://fr.khanacademy.org/science/biology/human-biology/neuron-nervous-system/a/overview-of-neuron-structure-and-function>
56. Fente synaptique | Institut du Cerveau [Internet]. [cité 20 avr 2026]. Disponible sur: <https://institutducerveau.org/lexique/fente-synaptique>
57. pa_et_synapse.pdf [Internet]. [cité 20 avr 2026]. Disponible sur: https://lycee.nicolas-cohen.org/fichiers/fichiers_pdf/pa_et_synapse.pdf
58. Kasper LH, Shoemaker J. Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system. *Neurology*. 5 janv 2010;74 Suppl 1:S2-8. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c97c8f PubMed PMID: 20038759.
59. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*. 2005;23:683-747. doi:10.1146/annurev.immunol.23.021704.115707 PubMed PMID: 15771584.
60. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 15 sept 2015;15(9):545-58. doi:10.1038/nri3871 PubMed PMID: 26250739.
61. Häusser-Kinzel S, Weber MS. The Role of B Cells and Antibodies in Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, and Related Disorders. *Front Immunol*. 2019;10:201. doi:10.3389/fimmu.2019.00201 PubMed PMID: 30800132; PubMed Central PMCID: PMC6375838.
62. Prineas J. Pathology of the early lesion in multiple sclerosis. *Hum Pathol*. 1 sept 1975;6(5):531-54. doi:10.1016/S0046-8177(75)80040-2
63. Cibler la neuroinflammation chez les patients atteints de sclérose en plaques - Sanofi [Internet]. [cité 2 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.sanofi.com/fr/magazine/notre-science/comment-la-sclerose-en-plaques-affecte-le-cerveau>

64. La Sclérose en Plaques (SEP) | Institut du Cerveau [Internet]. [cité 20 avr 2026]. Disponible sur: <https://institutducerveau.org/fiches-maladies/sclerose-en-plaques-sep>
65. Kwiatkowski A. Actualisation des aspects cliniques et des critères diagnostiques de la sclérose en plaques. *Prat Neurol - FMC*. 1 avr 2019;JNLF 201910(2):118-25. doi:10.1016/j.praneu.2019.02.010
66. Formes et évolution de la sclérose en plaques. [Internet]. [cité 21 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.notresclerose.org/la-sclerose-en-plaques/formes-et-evolution>
67. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86. doi:10.1212/WNL.0000000000000560.
68. Comprendre la sclérose en plaques [Internet]. [cité 20 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sclerose-en-plaques/comprendre-sclerose-plaques>
69. Sclérose en plaques | www.cen-neurologie.fr [Internet]. [cité 20 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/second-cycle/sclerose-en-plaques>
70. Ouallet JC, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurol*. oct 2004;1(4):415-57. doi:10.1016/j.emcn.2004.05.002 PubMed PMID: null; PubMed Central PMCID: PMC7148977.
71. Quels sont les symptômes de la sclérose en plaques (SEP) ? [Internet]. [cité 15 avr 2026]. Disponible sur: <https://institutducerveau.org/fiches-maladies/sclerose-en-plaques-sep/symptomes-sclerose-en-plaques-sep>
72. Centre d'ophtalmologie Barraquer [Internet]. [cité 1 avr 2026]. ▷ Névrite optique de la sclérose en plaques - Barraquer. Disponible sur: <https://www.barraquer.com/fr/pathologie/nevrite-optique-et-sclerose-en-plaques>
73. Murphy KL, Bethea JR, Fischer R. Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis—Current Therapeutic Intervention and Future Treatment Perspectives. In: Zagon IS, McLaughlin PJ, éditeurs. *Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017 [cité 20 avr 2026]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470151/> PubMed PMID: 29261265.
74. Broła W, Mitosek-Szewczyk K, Opara J. Symptomatology and pathogenesis of different types of pain in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. 2014;48(4):272-9. doi:10.1016/j.pjnns.2014.07.009 PubMed PMID: 25168327.
75. Costello F. Vision Disturbances in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. avr 2016;36(2):185-95. doi:10.1055/s-0036-1579692 PubMed PMID: 27116725.
76. Rougier MB, Tilikete C. Les troubles oculomoteurs au cours de la sclérose en plaques. *J Fr Ophtalmol*. 2008;31(7):717-21. doi:10.1016/S0181-5512(08)74390-0.

77. Allart E, Benoît A, Thevenon A, Tiffreau V, Outteryck O, Zephir H, et al. Caractéristiques de la fatigabilité à la marche dans la sclérose en plaques. *Ann Phys Rehabil Med*. 1 mai 2014;19th European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine, Marseille, 26-31 May 2014 / 29ème Congrès de la Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation, Marseille, 26-31 mai 2014. Co-organized by ESPRM and SOFMER57:e310. doi:10.1016/j.rehab.2014.03.1130
78. Stoquart-Elsankari S, Bottin C, Roussel M, Godefroy O. Le ralentissement de l'action dans la sclérose en plaques : un trouble moteur ? *Rev Neurol (Paris)*. 1 juin 2007;163(6):724. doi:10.1016/S0035-3787(07)90492-0
79. Cameron MH, Nilsagard Y. Balance, gait, and falls in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2018;159:237-50. doi:10.1016/B978-0-444-63916-5.00015-X PubMed PMID: 30482317.
80. Dupui P. Bases neurophysiologiques du contrôle postural. In: Paillard T, éd. *Posture et équilibration humaines*. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur; 2016. p.23-29. doi:10.3917/dbu.paill.2016.01.0023.
81. McIntosh-Michaelis SA, Roberts MH, Wilkinson SM, et al. The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. *Br J Clin Psychol*. 1991;30(4):333-48. doi:10.1111/j.2044-8260.1991.tb00954.x.
82. Ron MA, Callanan MM, Warrington EK. Cognitive abnormalities in multiple sclerosis: a psychometric and MRI study. *Psychol Med*. févr 1991;21(1):59-68. doi:10.1017/s0033291700014653 PubMed PMID: 2047506.
83. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs*. févr 2018;32(2):117-33. doi:10.1007/s40263-018-0489-5 PubMed PMID: 29417493.
84. Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, Cuijpers P, van Oppen P, Dekker J, et al. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 15 janv 2017;372:331-41. doi:10.1016/j.jns.2016.11.067 PubMed PMID: 28017241.
85. Koldewijn EL, Hommes OR, Lemmens WA, Debruyne FM, van Kerrebroeck PE. Relationship between lower urinary tract abnormalities and disease-related parameters in multiple sclerosis. *J Urol*. juill 1995;154(1):169-73. PubMed PMID: 7539859.
86. Hennessey A, Robertson NP, Swingle R, Compston DA. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. nov 1999;246(11):1027-32. doi:10.1007/s004150050508 PubMed PMID: 10631634.
87. Fromont F, Debavelaere A, Cuvilier H, Kwiatkowski A, Guyot MA, Donzé C. Évaluation des troubles de déglutition dans la sclérose en plaques. *Ann Phys Rehabil Med*. 1 oct 2013;28e Congrès de Médecine Physique et de Réadaptation, Reims, 17, 18 et 19 octobre 201356:e352. doi:10.1016/j.rehab.2013.07.903

88. Masson E. EM-Consulte [Internet]. [cité 20 avr 2026]. Fatigue et sclérose en plaques. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/47935/fatigue-et-sclerose-en-plaques>
89. Masson E. Fatigue et sclérose en plaques [Internet]. EM-Consulte; [cité le 20 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/870831/fatigue-et-sclerose-en-plaques>
90. Masson E. Sclérose en plaques : aspects évolutifs et pronostiques [Internet]. EM-Consulte; [cité le 20 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1627584/sclerose-en-plaques-aspects-evolutifs-et-pronostiq>
91. Grosset-Janin D, Morel N, Casez O. Mise au point sur la sclérose en plaques de début tardif : 10 questions portant sur la SEP du sujet âgé. *Prat Neurol - FMC*. 1 févr 2014;5(1):32-8. doi:10.1016/j.praneu.2013.10.012
92. Sclérose en plaques | www.cen-neurologie.fr [Internet]. [cité 22 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/second-cycle/sclerose-en-plaques>
93. Masson E. EM-Consulte [Internet]. [cité 22 avr 2026]. Imagerie du système nerveux central dans la sclérose en plaques. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/245092/imagerie-du-systeme-nerveux-central-dans-la-sclero>
94. Montalban X, Lebrun-Fréney C, Oh J, Arrambide G, Moccia M, Amato MP, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 1 oct 2025;24(10):850-65. doi:10.1016/S1474-4422(25)00270-4 PubMed PMID: 40975101.
95. Sclérose en plaques | www.cen-neurologie.fr [Internet]. [cité 15 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/second-cycle/sclerose-en-plaques>
96. Deisenhammer F, Hegen H, Arrambide G, Banwell BL, Coetzee T, Gnanapavan S, et al. Positive cerebrospinal fluid in the 2024 McDonald criteria for multiple sclerosis. *eBioMedicine*. 1 oct 2025;120:105905. doi:10.1016/j.ebiom.2025.105905
97. Delaroche O, Evreux B, Bigot-Corbel E, Wiertlewsky S, Bailly F, Loubersac V, et al. Étude biochimique du liquide céphalorachidien dans le cadre de la sclérose en plaques. *Immuno-Anal Biol Spéc*. 1 avr 2003;18(2):86-91. doi:10.1016/S0923-2532(03)00008-5
98. Lakri N, Koubci Y, Abbas S, Ishak Z, Slimani N, Bouzenada H. Facteurs IRM prédictifs d'évolution du syndrome clinique isolé vers la sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris)*. 1 avr 2023;Journées de Neurologie de Langue Française 2023179:S172-3. doi:10.1016/j.neurol.2023.01.712
99. SEP 001Syndrome cliniquement isole 4.pdf [Internet]. [cité 22 avr 2026]. Disponible sur: <http://association.gens.free.fr/NEUROLOGIA/Revues%20Neuro%20Articles/LEUCOPATHIES/SEP%20001Syndrome%20cliniquement%20isole%204.pdf>
100. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, Sormani MP, Pelletier D, Okuda DT, et al. Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. *Ann Neurol*. août 2020;88(2):407-17. doi:10.1002/ana.25799 PubMed PMID: 32500558.

101. Lebrun-Fréney C, Okuda DT, Siva A, Landes-Chateau C, Azevedo CJ, Mondot L, et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain J Neurol.* 1 août 2023;146(8):3431-43. doi:10.1093/brain/awad073 PubMed PMID: 36864688; PubMed Central PMCID: PMC11004931.
102. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, Sormani MP, Pelletier D, Okuda DT, et al. Radiologically Isolated Syndrome: 10-Year Risk Estimate of a Clinical Event. *Ann Neurol.* août 2020;88(2):407-17. doi:10.1002/ana.25799 PubMed PMID: 32500558.
103. Lebrun-Fréney C, Okuda DT, Siva A, Landes-Chateau C, Azevedo CJ, Mondot L, et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain J Neurol.* 1 août 2023;146(8):3431-43. doi:10.1093/brain/awad073 PubMed PMID: 36864688; PubMed Central PMCID: PMC11004931.
104. SFR [Internet]. [cité 13 avr 2026]. SEP et McDonald 2024 : Quand l'imagerie prend une place centrale. Disponible sur: <https://www.radiologie.fr/pratiques-professionnelles/sfr-actu/sep-et-mcdonald-2024-limagerie-prend-une-place-centrale>
105. SFR [Internet]. [cité 1 avr 2026]. SEP et McDonald 2024 : Quand l'imagerie prend une place centrale. Disponible sur: <https://www.radiologie.fr/pratiques-professionnelles/sfr-actu/sep-et-mcdonald-2024-limagerie-prend-une-place-centrale>
106. Sati P, Oh J, Constable RT, et al. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(12):714-722. doi:10.1038/nrneurol.2016.166.
107. Castellaro M, Tamanti A, Pisani AI, Pizzini FB, Crescenzo F, Calabrese M. The Use of the Central Vein Sign in the Diagnosis of Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diagnostics.* 29 nov 2020;10(12):1025. doi:10.3390/diagnostics10121025 PubMed PMID: 33260401; PubMed Central PMCID: PMC7760678.
108. 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. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2 PubMed PMID: 29275977.
109. Masson E. EM-Consulte [Internet]. [cité 13 avr 2026]. Évaluation et sclérose en plaques. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/34273/evaluation-et-sclerose-en-plaques>
110. Sanofi. Fiche pratique SEP n°2 : échelle EDSS [Internet]. 2022 [cité le 13 avr 2026]. Disponible sur: <https://pro.campus.sanofi/dam/jcr:ac034227-b84a-4a2c-ac11-ad9da5ea6ccf/7000037370-04-2022-Neurologie-Fiche-Pratique-2-Echelle-EDSS.pdf>
111. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* nov 1983;33(11):1444-52. doi:10.1212/wnl.33.11.1444 PubMed PMID: 6685237.
112. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 13 avr 2026]. Recommandations Sclérose en plaques. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/sclerose-en-plaques-2712.html>

113. Masson E. EM-Consulte [Internet]. [cité 13 avr 2026]. La prise en charge des poussées de sclérose en plaques en 2016. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1038550/la-prise-en-charge-des-poussees-de-sclerose-en-pla>
114. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 20 avr 2026]. Disponible sur: https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/62628873/extrait#5.1._Propri%C3%A9t%C3%A9s_pharmacodynamiques
115. Collège National de Pharmacologie Médicale. Corticoïdes : les points essentiels [Internet]. 2025 [cité le 15 avr 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>
116. Traitements symptomatiques de la SEP [Internet]. [cité 22 avr 2026]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/traitements-symptomatiques-de-la-sep>
117. Contractures - spasticité : Les pompes à baclofène (Lioresal®) - Info SEP [Internet]. 2009 [cité 22 avr 2026]. Disponible sur: <https://sep.apf-francehandicap.org/blog/contractures-spasticite-les-pompes-a-baclofene-lioresal/>
118. Info-SEP «Cannabis thérapeutique et SEP».
119. La 4-aminopyridine (Fampridine) dans la SEP — Fondation Charcot Stichting [Internet]. [cité 22 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.fondation-charcot.org/recherche/articles/4-aminopyridine-fampridine-sep>
120. Akkari M, Bedoui I, Zieda S, Derbali H, Jameli S, Mrissa R, et al. Troubles vésicosphinctériens au cours de la sclérose en plaques : étude d’une cohorte de 72 patients. Rev Neurol (Paris). 1 avr 2021;Digi-edition : Journées de neurologie de langue française 2021177:S117-8. doi:10.1016/j.neurol.2021.02.351
121. 2900C_Livret_Equipe_Neuro_Troubles_urinaires_SEP_Juin_2024.pdf [Internet]. [cité 22 avr 2026]. Disponible sur: https://pro.coloplast.fr/Global/France_HCP/C o l o p l a s t % 2 0 P r o f e s s i o n a l / 2900C_Livret_Equipe_Neuro_Troubles_urinaires_SEP_Juin_2024.pdf
122. Association Française d’Urologie. Auto-sondage (urinaire) propres intermittents [Internet]. 2025 [cité le 22 avr 2026]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/wp-content/uploads/2025/05/AUTO-SONDAGE-URINAIRE-PROPRES-INTERMITTANTS_2025.pdf
123. Les troubles sexuels dans la sclérose en plaques. [Internet]. [cité 22 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.notresclerose.org/la-sclerose-en-plaques/troubles-sexuels>
124. Castel-Lacanal E. Sexologie et SEP. Rev Neurol (Paris). 1 avr 2024;Journées Neurologies de Langue Française 2024180:S175. doi:10.1016/j.neurol.2024.02.342
125. Société suisse de la sclérose en plaques. Troubles vésicaux et intestinaux [Internet]. 2025 [cité le 23 avr 2026]. Disponible sur: https://www.multiplesklerose.ch/PDF/fr/Infoblaetter/01_Medizinische_und_therapeutische_Fragen/Info-SEP_Troubles-vesicaux_et_intestinaux.pdf

126. Delaune M, Desprez C, Leroi AM. Troubles anorectaux chez les patients ayant une sclérose en plaques : physiopathologie, prévalence, impact et prise en charge. *Prog En Urol.* déc 2019;29(17):1011-20. doi:10.1016/j.purol.2019.08.274
127. Prise en charge de la douleur dans la SEP, Dr Alberta Lorenzi Pernot et Mme Marion Godot [Internet]. [cité 22 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.rhone-alpes-sep.org/wp-content/uploads/2013/02/Prise-en-charge-de-la-douleur-dans-la-SEP-Dr-Alberta-Lorenzi-Pernot-et-Mme-Marion-Godot.pdf>
128. AINS-antiépileptiques-et-doul.neuropathiques.Médecine.2008.pdf [Internet]. [cité 22 avr 2026]. Disponible sur: <https://apimed-pl.org/contenu/uploads/2019/12/AINS-anti%C3%A9pileptiques-et-doul.neuropathiques.M%C3%A9decine.2008.pdf>
129. CBIP. Les antidépresseurs dans la douleur chronique : une nouvelle Cochrane Review [Internet]. 7 févr 2024 [cité le 22 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.cbip.be/fr/les-antidepresseurs-dans-la-douleur-chronique-une-nouvelle-cochrane-review/>
130. Reuter F, Lamargue-Hamel D, Brissart H. Troubles cognitifs et SEP : le point de vue de 3 spécialistes [Internet]. Fondation ARSEP; 2017 [cité le 23 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.crc-sepmarseille.com/upload/Parler-de-la-maladie/Troubles-cognitifs-Point-de-vue-de-3-specialistes-2017.pdf>
131. VIDAL [Internet]. 2025 [cité 15 avr 2026]. Recommandations Sclérose en plaques. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/sclerose-en-plaques-2712.html>
132. National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults: management [Internet]. London: NICE; 2022, updated 2026 [cité le 23 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220>
133. LE CHANGEMENT DE TRAITEMENT DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES – sfsep.org [Internet]. [cité 14 avr 2026]. Disponible sur: <https://sfsep.org/le-changement-de-traitement-dans-la-sclerose-en-plaques/>
134. Extavia, INN-interferon-beta-1b [Internet]. [cité 8 avr 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/extavia-epar-product-information_en.pdf
135. Betaferon, INN-recombinant interferon beta-1b [Internet]. [cité 8 avr 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/betaferon-epar-product-information_fr.pdf
136. Hojati Z, Kay M, Dehghanian F. Mechanism of Action of Interferon Beta in Treatment of Multiple Sclerosis. In. 2016. p. 365-92. doi:10.1016/B978-0-12-800763-1.00015-4
137. Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Interferon β for Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* nov 2018;8(11):a032003. doi:10.1101/cshperspect.a032003 PubMed PMID: 29311124; PubMed Central PMCID: PMC6211378.

138. Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabidó M, Popescu C, Adamo A, Klinger J, et al. Pregnancy outcomes in interferon-beta-exposed patients with multiple sclerosis: results from the European Interferon-beta Pregnancy Registry. *J Neurol*. 2020;267(6):1715-23. doi:10.1007/s00415-020-09762-y PubMed PMID: 32100126; PubMed Central PMCID: PMC7293672.
139. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 8 avr 2026]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/60082062/extrait>
140. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 8 avr 2026]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/67611486/extrait>
141. 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. doi:10.2165/11588120-000000000-00000 PubMed PMID: 21476611; PubMed Central PMCID: PMC3963480.
142. Base de Données Publique des Médicaments [Internet]. [cité 8 avr 2026]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/medicament/60082062/extrait>
143. Ziemssen T, Schrempf W. Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007;79:537-70. doi:10.1016/S0074-7742(07)79024-4 PubMed PMID: 17531858.
144. Herbstritt S, Langer-Gould A, Rockhoff M, Haghighi A, Queisser-Wahrendorf A, Gold R, et al. Glatiramer acetate during early pregnancy: A prospective cohort study. *Mult Scler*. mai 2016;22(6):810-6. doi:10.1177/1352458515623366 PubMed PMID: 26754804.
145. Aubagio, INN-teriflunomide [Internet]. [cité 22 avr 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/aubagio-epar-product-information_fr.pdf
146. SEP fiche Aubagio 2017 [Internet]. [cité 22 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.rhone-alpes-sep.org/wp-content/uploads/2013/02/SEP-fiche-Aubagio-2017.pdf>
147. Tecfidera, INN-dimethyl fumarate [Internet]. [cité 1 avr 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/tecfidera-epar-product-information_fr.pdf
148. SEP fiche Tecfidera 2017 [Internet]. [cité 1 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.rhone-alpes-sep.org/wp-content/uploads/2013/02/SEP-fiche-Tecfidera-2017.pdf>
149. La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) | Société canadienne de la SP [Internet]. [cité 14 avr 2026]. Disponible sur: <https://spcanada.ca/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-pml>
150. Vumerity, INN-diroximel fumarate [Internet]. [cité 23 avr 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vumerity-epar-product-information_en.pdf

151. Vumerity, INN-diroximel fumarate [Internet]. [cité 1 avr 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/overview/vumerity-epar-medicine-overview_fr.pdf
152. Tecfidera/Vumerity - CRC-SEP Nice [Internet]. [cité 9 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.crc-sep-nice.com/fr/education-therapeutique/gerer-son-traitement/tecfidera>
153. Ponvory, INN-ponesimod [Internet]. [cité 9 avr 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ponvory-epar-product-information_en.pdf
154. Ponvory®(ponésimod) GUIDE DE PRESCRIPTION (CHECK-LIST) - Informations importantes à retenir avant, pendant et après le traitement.
155. Chardain A, Stankoff B. Mécanisme d'action et applications thérapeutiques du fingolimod. *La Lettre du Neurologue*. 2012;16(8):286-292.
156. Buxeraud J, Faure S. Ponésimod (Ponvory®), un immunosuppresseur sélectif pour traiter la sclérose en plaques. *Actual Pharm*. 1 oct 2022;61(619):10-2. doi:10.1016/j.actpha.2022.07.033
157. Fingolimod - CRC-SEP Nice [Internet]. [cité 15 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.crc-sep-nice.com/fr/education-therapeutique/gerer-son-traitement/gylenia>
158. Mandal P, Gupta A, Fusi-Rubiano W, Keane PA, Yang Y. Fingolimod: therapeutic mechanisms and ocular adverse effects. *Eye*. févr 2017;31(2):232-40. doi:10.1038/eye.2016.258
159. Fragoso YD. Multiple sclerosis treatment with fingolimod: profile of non-cardiologic adverse events. *Acta Neurol Belg*. déc 2017;117(4):821-7. doi:10.1007/s13760-017-0794-7 PubMed PMID: 28528469.
160. Ponvory | Société canadienne de la SP [Internet]. [cité 23 avr 2026]. Disponible sur: <https://spcanada.ca/ponvory>
161. Zeposia - INN ozanimod [Internet]. [cité 9 avr 2026]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200520147931/anx_147931_fr.pdf
162. Zeposia, INN-ozanimod [Internet]. [cité 1 avr 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/overview/zeposia-epar-medicine-overview_fr.pdf
163. Paitraud D. VIDAL [Internet]. 2026 [cité 15 avr 2026]. Sclérose en plaques : mise à disposition d'une forme injectable souscutanée d'OCREVUS. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/37442-sclerose-en-plaques-mise-a-disposition-d-une-forme-injectable-sous-cutanee-d-ocrevus.html>
164. Ocrevus, INN-ocrelizumab [Internet]. [cité 9 avr 2026]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139549/anx_139549_fr.pdf

165. Brochet B, Patti F, Bermel R, et al. Faible activité de la maladie après un traitement de 4 ans par ocrelizumab (OCR) chez des patients naïfs de traitement atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR) à un stade précoce ; données de l'étude de phase IIIb ENSEMBLE. *Rev Neurol (Paris)*. 2024;180(Suppl):S146-7. doi:10.1016/j.neurol.2024.02.287.
166. Buxeraud J, Faure S. L'ofatumumab (Kesimpta®), un anticorps monoclonal immunosuppresseur sélectif. *Actual Pharm*. 1 sept 2022;61(618):9-10. doi:10.1016/j.actpha.2022.07.002
167. Kesimpta, INN-ofatumumab [Internet]. [cité 9 avr 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/kesimpta-epar-product-information_fr.pdf
168. Buxeraud J, Faure S. L'ofatumumab (Kesimpta®), un anticorps monoclonal immunosuppresseur sélectif. *Actual Pharm*. 1 sept 2022;61(618):9-10. doi:10.1016/j.actpha.2022.07.002
169. PROTOCOLE NOVANTRONE® [Internet]. [cité 9 avr 2026]. Disponible sur: <https://pro.rhone-alpes-sep.org/wp-content/uploads/2013/04/Ofatumumab-Feuille-de-route-CRC-Lyon.pdf>
170. Gilenya, INN-fingolimod [Internet]. [cité 9 avr 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/gilenya-epar-product-information_fr.pdf
171. Chun J, Kihara Y, Jonnalagadda D, Blaho VA. Fingolimod: Lessons Learned and New Opportunities for Treating Multiple Sclerosis and Other Disorders. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 6 janv 2019;59(1):149-70. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010818-021358
172. Papeix C, Lubetzki C. Anticorps monoclonaux dans la sclérose en plaques. *médecine/sciences*. 1 déc 2009;25(12):1113-5. doi:10.1051/medsci/200925121113
173. CHU de Bordeaux. Tysabri® (natalizumab) [Internet]. Bordeaux: CHU de Bordeaux; 2023 [cité le 9 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.chu-bordeaux.fr/.../COM0760b-Sclerose-plaque-Tysabri-natalizumab-V2023.pdf>
174. Tysabri, INN-natalizumab [Internet]. [cité 9 avr 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_fr.pdf
175. Capdepuy J, Ruet A, Ouallet JC, Brochet B. Place de la sérologie du virus JC dans la prise en charge des patients ayant une sclérose en plaques et traités par Natalizumab. *Rev Neurol (Paris)*. 1 avr 2015;Journées de Neurologie de langue française 2015171:A62-3. doi:10.1016/j.neurol.2015.01.138
176. Bouchard P. Exposition au Natalizumab au cours de la grossesse dans la sclérose en plaques rémittente récurrente. 29 oct 2020;86.
177. Bourre B, Guennoc AM, Collongues N, et al. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints de sclérose en plaques (SEP) à l'initiation de la cladribine

- comprimé (cp) en France, 2 ans après sa mise sur le marché. Rev Neurol (Paris). 2023;179(Suppl):S151-2. doi:10.1016/j.neurol.2023.01.669
178. 20220823-marr-mavenclad-guide-neurologue-juin-2022.pdf [Internet]. [cité 9 avr 2026]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/08/23/20220823-marr-mavenclad-guide-neurologue-juin-2022.pdf>
179. Mavenclad, INN-cladribine [Internet]. [cité 9 avr 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/mavenclad-epar-product-information_fr.pdf
180. 20220823-marr-mavenclad-guide-neurologue-juin-2022.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2026]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/08/23/20220823-marr-mavenclad-guide-neurologue-juin-2022.pdf>
181. ML_41-17_131.pdf [Internet]. [cité 15 avr 2026]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/view/774784/6135898/ML_41-17_131.pdf
182. Haute Autorité de Santé. Médicaments utilisés dans les formes très actives de sclérose en plaques récurrente [Internet]. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2019 [cité le 1 avr 2026]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3067012/fr/medicaments-utilises-dans-les-formes-tres-actives-de-sclerose-en-plaques-recurrente
183. 20200825-mitoxantrone-guide-prescripteur-a5-8p-08-19-1.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2026]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/02/05/20200825-mitoxantrone-guide-prescripteur-a5-8p-08-19-1.pdf>
184. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 23 avr 2026]. Disponible sur: <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0416993.htm>
185. Lemtrada, INN-alemtuzumab [Internet]. [cité 1 avr 2026]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_fr.pdf
186. lemtrada-guide-professionnel-de-sante-v4-2021-juillet.pdf [Internet]. [cité 9 avr 2026]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/01/06/lemtrada-guide-professionnel-de-sante-v4-2021-juillet.pdf>
187. marr-lemtrada-guide-pds-12-2023.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.sanofi.fr/assets/dot-fr/pages/docs/notre-science/nos-produits-et-medicaments-de-sante/mesures-additionnelles-de-reduction-des-risques/marr-lemtrada-guide-pds-12-2023.pdf>
188. Langlois J, Lange S, Ebeling M, Macnair W, Schmucki R, Li C, et al. Fenebrutinib, a Bruton's tyrosine kinase inhibitor, blocks distinct human microglial signaling pathways. J Neuroinflammation. 27 oct 2024;21(1):276. doi:10.1186/s12974-024-03267-5 PubMed PMID: 39465429; PubMed Central PMCID: PMC11514909.
189. De Bondt M, Renders J, Petit de Prado P, Berghmans N, Pörtner N, Vanbrabant L, et al. Effect on neutrophil migration and antimicrobial functions by the Bruton's tyrosine kinase

- inhibitors tolebrutinib, evobrutinib, and fenebrutinib. *J Leukoc Biol.* 14 mars 2025;117(3):qiae160. doi:10.1093/jleuko/qiae160 PubMed PMID: 38976501.
190. Krämer J, Bar-Or A, Turner TJ, Wiendl H. Bruton tyrosine kinase inhibitors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* mai 2023;19(5):289-304. doi:10.1038/s41582-023-00800-7 PubMed PMID: 37055617; PubMed Central PMCID: PMC10100639.
 191. Fox RJ, Bar-Or A, Traboulsee A, Oreja-Guevara C, Giovannoni G, Vermersch P, et al. Tolebrutinib in Nonrelapsing Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 14 mai 2025;392(19):1883-92. doi:10.1056/NEJMoa2415988
 192. Sobral MVS, de Oliveira HM, Neto AP de M, Fagundes TP. Efficacy and safety of Bruton's tyrosine kinase inhibitors compared to Teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* mars 2026;107:106974. doi:10.1016/j.msard.2026.106974 PubMed PMID: 41518815.
 193. Fox RJ, Bar-Or A, Traboulsee A, Oreja-Guevara C, Giovannoni G, Vermersch P, et al. Tolebrutinib in Nonrelapsing Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 15 mai 2025;392(19):1883-92. doi:10.1056/NEJMoa2415988 PubMed PMID: 40202696.
 194. Prajjwal P, Patel PV, Patel ZV, Inban P, Patel D, Mahato P, et al. Multiple sclerosis updates and the safety and efficacy of Bruton tyrosine kinase inhibitors in it: A systematic review. *Dis--Mon DM.* nov 2025;71(11):102012. doi:10.1016/j.disamonth.2025.102012 PubMed PMID: 41015666.
 195. Lebrun-Frenay C, Bar-Or A, Oh J, Michal D, Hrvoje B, Mario H, et al. Maintien d'une faible activité de la maladie dans la sclérose en plaques récurrente (SEP-R) avec Fenebrutinib : résultats de l'étude d'extension FENopta (NCT05119569). *Rev Neurol (Paris).* 1 avr 2025;Journées de Neurologie de Langue Française 2025181:S143-4. doi:10.1016/j.neurol.2025.01.279
 196. Delgado SR, Faissner S, Linker RA, Rammohan K. Key characteristics of anti-CD20 monoclonal antibodies and clinical implications for multiple sclerosis treatment. *J Neurol.* 1 avr 2024;271(4):1515-35. doi:10.1007/s00415-023-12007-3
 197. Cree BAC, Berger JR, Greenberg B. The Evolution of Anti-CD20 Treatment for Multiple Sclerosis: Optimization of Antibody Characteristics and Function. *CNS Drugs.* 1 juin 2025;39(6):545-64. doi:10.1007/s40263-025-01182-8
 198. Bar-Or A, O'Brien SM, Sweeney ML, Fox EJ, Cohen JA. Clinical Perspectives on the Molecular and Pharmacological Attributes of Anti-CD20 Therapies for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 1 sept 2021;35(9):985-97. doi:10.1007/s40263-021-00843-8
 199. Bar-Or A, O'Brien SM, Sweeney ML, Fox EJ, Cohen JA. Clinical Perspectives on the Molecular and Pharmacological Attributes of Anti-CD20 Therapies for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* sept 2021;35(9):985-97. doi:10.1007/s40263-021-00843-8 PubMed PMID: 34370283; PubMed Central PMCID: PMC8351586.
 200. Frisch ES, Pretzsch R, Weber MS. A Milestone in Multiple Sclerosis Therapy: Monoclonal Antibodies Against CD20-Yet Progress Continues. *Neurother J Am Soc Exp*

Neurother. juill 2021;18(3):1602-22. doi:10.1007/s13311-021-01048-z PubMed PMID: 33880738; PubMed Central PMCID: PMC8609066.

201. Ancau M, Berthele A, Hemmer B. CD20 monoclonal antibodies for the treatment of multiple sclerosis: up-to-date. *Expert Opin Biol Ther.* août 2019;19(8):829-43. doi:10.1080/14712598.2019.1611778 PubMed PMID: 31027436.
202. de Sèze J, Maillart E, Gueguen A, Laplaud DA, Michel L, Thouvenot E, et al. Anti-CD20 therapies in multiple sclerosis: From pathology to the clinic. *Front Immunol.* 2023;14:1004795. doi:10.3389/fimmu.2023.1004795 PubMed PMID: 37033984; PubMed Central PMCID: PMC10076836.
203. Wasilewski M, Rebecca F, Aissa KB, Rico-Lamy A, Lanet F, Bertault-Peres P, et al. Utilisation des anti-CD20 dans le traitement de la SEP à l'AP-HM.
204. rédaction L. Étude D-lay MS : utilisation de la vitamine D dans le traitement de la sclérose en plaques débutante. *Neurologies* [Internet]. 28 mars 2025 [cité 29 avr 2026]. Disponible sur: <https://neurologies.fr/etude-d-lay-ms-utilisation-de-la-vitamine-d-dans-le-traitement-de-la-sclerose-en-plaques-debutante/>
205. Rival M, Laplaud D, Lebrun-Frenay C, Agherbi H, Demattei C, Mura T, et al. Le cholécalficérol à fortes doses en monothérapie réduit l'activité de la SEP après le premier événement démyélinisant : essai randomisé contre placebo incluant 303 patients (D-lay MS). *Rev Neurol (Paris).* 1 avr 2025;Journées de Neurologie de Langue Française 2025181:S123. doi:10.1016/j.neurol.2025.01.241
206. Smolders J, Torkildsen Ø, Camu W, Holmøy T. An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2019;33(12):1187-99. doi:10.1007/s40263-019-00674-8 PubMed PMID: 31686407; PubMed Central PMCID: PMC6890630.
207. Reboud-Ravaux M. Le protéasome, la seconde vie d'une cible thérapeutique validée : aspects structuraux et nouveaux inhibiteurs. *Biol Aujourd'hui.* 2021;215(1-2):1-23. doi:10.1051/jbio/2021005
208. McKay KA, Wijnands JMA, Manouchehrinia A, Zhu F, Sereda P, Li J, et al. Risk of Multiple Sclerosis in People Living with HIV: An International Cohort Study. *Ann Neurol.* 2024;95(3):487-94. doi:10.1002/ana.26840
209. Hosseini H. Neuroprotection antiinflammatoire et antiischémique par modulation du protéasome [thesis] [Internet]. Paris Est; 2010 [cité 26 avr 2026]. Disponible sur: <https://theses.fr/2010PEST0044>
210. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. Remyelination in Multiple Sclerosis: a PET-MR Longitudinal Study Investigating Individual Profiles of Myelin Repair and the Contribution of Neuroinflammation [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; sept 2023 [cité 25 avr 2026]. Clinical trial registration n°: NCT05147532. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05147532>
211. Lazzarotto A, Hamzaoui M, Tonietto M, Dubessy AL, Khalil M, Pirpamer L, et al. Time is myelin: early cortical myelin repair prevents atrophy and clinical progression in multiple

- sclerosis. *Brain*. 24 janv 2024;147(4):1331-43. doi:10.1093/brain/awae024 PubMed PMID: 38267729; PubMed Central PMCID: PMC10994569.
212. Louapre C, Maillart É, Papeix C, Lubetzki C. Nouveautés thérapeutiques et stratégies émergentes dans la sclérose en plaques. *médecine/sciences*. 1 déc 2013;29(12):1105-10. doi:10.1051/medsci/20132912013
 213. (PDF) Multiple sclerosis: The hopes of research. ResearchGate. 20 avr 2026. doi:10.1051/medsci/2024105
 214. Green AJ, Gelfand JM, Cree BA, Bevan C, Boscardin WJ, Mei F, et al. Clemastine fumarate as a remyelinating therapy for multiple sclerosis (ReBUILD): a randomised, controlled, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2 déc 2017;390(10111):2481-9. doi:10.1016/S0140-6736(17)32346-2 PubMed PMID: 29029896.
 215. Rancillac A, Louapre C, Oumesmar BN, Plassart-Schiess E, Boulay AC. Sclérose en plaques, les espoirs de la recherche. *médecine/sciences*. 1 oct 2024;40(10):770-3. doi:10.1051/medsci/2024105
 216. Lubetzki C, Zalc B, Williams A, Stadelmann C, Stankoff B. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. *Lancet Neurol*. août 2020;19(8):678-88. doi:10.1016/S1474-4422(20)30140-X PubMed PMID: 32702337.
 217. Brown JWL, Prados F, Altmann DR, Kanber B, Stutters J, Cuniffe NG, et al. Remyelination varies between and within lesions in multiple sclerosis following bexarotene. *Ann Clin Transl Neurol*. oct 2022;9(10):1626-42. doi:10.1002/acn3.51662
 218. Ortuño-Sahagún D, Hermosillo-Abundis C, Reyes-Mata MP, Arias Carrión Ó. CAR T cells for multiple sclerosis: Engineering T cells to disrupt chronic B cell-driven neuroinflammation. *Mult Scler Relat Disord*. déc 2025;104:106812. doi:10.1016/j.msard.2025.106812 PubMed PMID: 41176941.
 219. Mechanisms of cytokine release syndrome and neurotoxicity of CAR T-cell therapy and associated prevention and management strategies | *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* | Springer Nature Link [Internet]. [cité 29 avr 2026]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13046-021-02148-6>
 220. Balagopal S, Sasaki K, Kaur P, Nikolaidi M, Ishihara J. Emerging approaches for preventing cytokine release syndrome in CAR-T cell therapy. *J Mater Chem B*. 10(37):7491-511. doi:10.1039/d2tb00592a PubMed PMID: 35912720; PubMed Central PMCID: PMC9518648.
 221. Pang QM, Chen SY, Xu QJ, Fu SP, Yang YC, Zou WH, et al. Neuroinflammation and Scarring After Spinal Cord Injury: Therapeutic Roles of MSCs on Inflammation and Glial Scar. *Front Immunol*. 2 déc 2021;12:751021. doi:10.3389/fimmu.2021.751021 PubMed PMID: 34925326; PubMed Central PMCID: PMC8674561.
 222. Kariminejad-Farsangi H, Kariminejad-Farsangi H, Sharifi M, Azh S, Ghadery Nasab Z, Dehghan-Kuroki M, et al. Neuro-Behavioral Improvement and Mechanistic Pathways of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells and Exosomes in Experimental Multiple

Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cell Mol Neurobiol.* 17 avr 2026. doi:10.1007/s10571-026-01715-9

223. Nahayati MA, Ghavidel Yazdi S, Hassanisabzevar M, Baniasadi P, Forouzanfar F, Saburi E. Mesenchymal stem cells in clinical trials for multiple sclerosis: A systematic literature review and review of clinical trials. *Mult Scler Relat Disord.* 1 nov 2025;103:106694. doi:10.1016/j.msard.2025.106694
224. Michel L. Cell therapy in multiple sclerosis: An overview. *Rev Neurol (Paris).* 16 avr 2026;S0035-3787(26)00506-0. doi:10.1016/j.neurol.2026.03.012 PubMed PMID: 41997827.
225. Tzartos JS, Khan G, Vossenkamper A, Cruz-Sadaba M, Lonardi S, Sefia E, et al. Association of innate immune activation with latent Epstein-Barr virus in active MS lesions. *Neurology.* 3 janv 2012;78(1):15-23. doi:10.1212/WNL.0b013e31823ed057 PubMed PMID: 22156987.
226. Manet E, Gruffat H. Le virus d'Epstein-Barr - Un acteur clé dans le développement de la sclérose en plaques. *médecine/sciences.* 1 mai 2022;38(5):422-4. doi:10.1051/medsci/2022051
227. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol CVI.* juill 2010;17(7):1055-65. doi:10.1128/CVI.00131-10 PubMed PMID: 20463105; PubMed Central PMCID: PMC2897268.
228. Maple PA, Ascherio A, Cohen JI, Cutter G, Giovannoni G, Shannon-Lowe C, et al. The Potential for EBV Vaccines to Prevent Multiple Sclerosis. *Front Neurol.* 2022;13:887794. doi:10.3389/fneur.2022.887794 PubMed PMID: 35812097; PubMed Central PMCID: PMC9263514.
229. Barton ES, White DW, Cathelyn JS, Brett-McClellan KA, Engle M, Diamond MS, et al. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature.* 17 mai 2007;447(7142):326-9. doi:10.1038/nature05762 PubMed PMID: 17507983.
230. Bayer M. Moderna met en avant trois ensembles de données de phase 1 pour étayer ses premiers travaux sur la vaccination. [Internet]. 2024 [cité 25 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.fiercebiotech.com/biotech/modernas-early-vaccine-pipeline-underpinned-three-sets-phase-1-data>
231. Sokal EM, Hoppenbrouwers K, Vandermeulen C, et al. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults. *J Infect Dis.* 2007;196(12):1749-53. doi:10.1086/523813.
232. Roskrow MA, Suzuki N, Gan Y jun, Sixbey JW, Ng CYC, Kimbrough S, et al. Epstein-Barr Virus (EBV)-Specific Cytotoxic T Lymphocytes for the Treatment of Patients With EBV-Positive Relapsed Hodgkin's Disease. *Blood.* 15 avr 1998;91(8):2925-34. doi:10.1182/blood.V91.8.2925.2925_2925_2934

233. Straathof KCM, Bollard CM, Popat U, Huls MH, Lopez T, Morriss MC, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with Epstein-Barr virus--specific T lymphocytes. *Blood*. 1 mars 2005;105(5):1898-904. doi:10.1182/blood-2004-07-2975 PubMed PMID: 15542583.
234. Comoli P, De Palma R, Siena S, Nocera A, Basso S, Del Galdo F, et al. Adoptive transfer of allogeneic Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells with in vitro antitumor activity boosts LMP2-specific immune response in a patient with EBV-related nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. janv 2004;15(1):113-7. doi:10.1093/annonc/mdh027 PubMed PMID: 14679129.
235. Les NIH lancent un essai clinique d'un vaccin contre le virus d'Epstein-Barr | Instituts nationaux de la santé (NIH) [Internet]. [cité 25 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-launches-clinical-trial-epstein-barr-virus-vaccine>
236. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Phase 1/2 Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Epstein-Barr Virus (EBV) Glycoprotein 350 Vaccine in EBV-Seronegative Persons [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; avr 2026 [cité 25 avr 2026]. Clinical trial registration n°: NCT05683834. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05683834>
237. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). A Phase 1/2 Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Immunogenicity and Safety of an Adjuvanted Epstein-Barr Virus (EBV) Glycoprotein 350 Vaccine in EBV-Seronegative Persons [Clinical trial registration] [Internet]. clinicaltrials.gov; avr 2026 [cité 25 avr 2026]. Clinical trial registration n°: NCT05683834. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05683834>
238. Carriat C, Bigaut K, De Seze J. État des lieux de la prise en charge de la sclérose en plaques en France en 2024–2025 : une enquête nationale. *Rev Neurol (Paris)*. 1 avr 2026;Journées de Neurologie de Langue Française 2026;182:S157. doi:10.1016/j.neurol.2026.02.110
239. Diagnostic et évolution de la SEP – Comprendre le parcours et les formes de la maladie - France SEP - France Sclérose en plaques [Internet]. [cité 23 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.france-sclerose-en-plaques.org/fr/diagnostic-et-evolution/>
240. Les Centres de Ressources et de Compétences sur la Sclérose en Plaques (CRC-SEP) – sfsep.org [Internet]. [cité 10 avr 2026]. Disponible sur: <https://sfsep.org/crc-sep/>
241. Liste des réseaux SEP et CRC... - Info SEP [Internet]. 2023 [cité 23 avr 2026]. Disponible sur: <https://sep.apf-francehandicap.org/blog/liste-des-reseaux-sep-et-crc/>
242. L'entrée en Affection Longue Durée (ALD) : ce qu'il faut savoir [Internet]. [cité 10 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/droits-demarches/maladie-accident-hospitalisation/affection-longue-duree-ald/entre-ald-ce-qu-il-faut-savoir>
243. Masson E. EM-Consulte [Internet]. [cité 10 avr 2026]. Sclérose en plaques et kinésithérapie. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/261147/sclerose-en-plaques-et-kinesitherapie>

244. Société suisse de la sclérose en plaques. L'ergothérapie pour la SEP [Internet]. [cité le 15 avr 2026]. Disponible sur: https://www.multiplesklerose.ch/PDF/fr/Infoblaetter/01_Medizinische_und_therapeutische_Fragen/Info-SEP_L_ergotherapie_pour_la_SEP.pdf
245. Prise en charge de la sclérose en plaque en ergothérapie [Internet]. [cité 23 avr 2026]. Disponible sur: https://www.rhone-alpes-sep.org/wp-content/uploads/2013/04/prise_en_charge_ergotherapie_2011-10-08.pdf
246. La SEP autour de l'orthophonie – DOCUMENTATION SEP [Internet]. [cité 15 avr 2026]. Disponible sur: https://documentationsep.be/sep_doc/la-sep-autour-de-lorthophonie/
247. Aspects psychologiques dans la sclérose en plaques | La Revue du Praticien [Internet]. [cité 10 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.larevuedupraticien.fr/article/aspects-psychologiques-dans-la-sclerose-en-plaques>
248. Masson E. EM-Consulte [Internet]. [cité 10 avr 2026]. Les troubles de l'humeur et des émotions dans la sclérose en plaques : une revue de la littérature. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/105822/les-troubles-de-l-humeur-et-des-emotions-dans-la-s>
249. National Multiple Sclerosis Society [Internet]. [cité 23 avr 2026]. Empowering people affected by MS to live their best lives. Disponible sur: <https://www.nationalmssociety.org>
250. Sclérose en plaques : l'impact sur la santé mentale [Internet]. [cité 23 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.sanofi.com/fr/magazine/votre-sante/mental-health-multiple-sclerosis-unnerving-aspect-disease>
251. Sadr F, Kazemi M, Ayoobi F, Vakilian A, Jalali N, Sadeghi T. The Effect of Breathing Yoga « Bhramary Pranayama » on Fatigue and Depression in Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *Int J Yoga*. 2025;18(2):144-51. doi:10.4103/ijoy.ijoy_270_24 PubMed PMID: 41079238; PubMed Central PMCID: PMC12510426.
252. Kaplan N, Tan M, Aksoy D. Effect of laughter yoga on fatigue, sleep quality and psychological well-being in people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler Relat Disord*. mai 2026;109:107098. doi:10.1016/j.msard.2026.107098 PubMed PMID: 41764939.
253. Khodaie F, Abbasi N, Kazemi Motlagh AH, Zhao B, Naser Moghadasi A. Acupuncture for multiple sclerosis: A literature review. *Mult Scler Relat Disord*. avr 2022;60:103715. doi:10.1016/j.msard.2022.103715 PubMed PMID: 35259684.
254. CNOP [Internet]. [cité 10 avr 2026]. Une offre de soins pharmaceutiques garantie par un maillage territorial adapté. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/une-offre-de-soins-pharmaceutiques-garantie-par-un-maillage-territorial-adapte>
255. Argumentaire final Reco Vaccins SFSEP - Fr [Internet]. [cité 10 avr 2026]. Disponible sur: https://sfsep.org/wp-content/uploads/2019/03/SEP_et_Vaccination-argumentaire-FR.pdf

256. Vaccination par le pharmacien d'officine [Internet]. [cité 10 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/pharmacien/sante-prevention/vaccination/vaccination-par-pharmacien-officine>
257. Recommandation SFSEP : vaccination des patients atteints de SEP | Univadis [Internet]. [cité 23 avr 2026]. Recommandation SFSEP : vaccination des patients atteints de SEP. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/index.php/viewarticle/recommandation-sfsep-vaccination-des-patients-atteints-sep-2025a10004uh>
258. Masson E. EM-Consulte [Internet]. [cité 23 avr 2026]. Vaccinations et sclérose en plaques : Recommandations de la Société Francophone de la Sclérose en Plaques (SFSEP). Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1284094/vaccinations-et-sclerose-en-plaques-recommandation>
259. Recommandation SFSEP : vaccination des patients atteints de SEP | Univadis [Internet]. [cité 2 mai 2026]. Disponible sur: <https://www.univadis.fr/index.php/viewarticle/recommandation-sfsep-vaccination-des-patients-atteints-sep-2025a10004uh>
260. Perez P. Analyse de l'observance et des facteurs l'influençant, chez les patients atteints de sclérose en plaques. 26 sept 2023;102.
261. Liège A. Quels sont les rôles des pharmaciens d'officine dans l'organisation de l'ETP en Nouvelle-Aquitaine ? Freins et leviers [mémoire]. 2023. 103 p.
262. Livre_230975HPV_MALOCAP.indb [Internet]. [cité 10 avr 2026]. Disponible sur: <https://www.touretteturgis.com/wp-content/uploads/2021/11/3-ETP-occasion-apprentissage.pdf>
263. Roche. Impact psycho-social de la sclérose en plaques dans la sphère professionnelle : synthèse des résultats [Internet]. 2017 [cité le 23 avr 2026]. Disponible sur: <https://assets.roche.com/f/173873/x/148fcff859/impact-psycho-social-sclerose-en-plaques-sphere-professionnelle.pdf>

Université de Lille UFR3S
FACULTÉ DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année universitaire 2025/2026

Nom : **PLACART**

Prénom : **Lucie**

Titre de la thèse : **La sclérose en plaques : nouvelles stratégies thérapeutiques et amélioration du parcours de soins**

Mots-clés : Sclérose en plaques, évolution, immunopathologie, stratégies thérapeutiques, parcours de soins

Résumé : La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire chronique auto-immune du système nerveux central, caractérisée par une démyélinisation et une neurodégénérescence progressive. Elle touche principalement les jeunes adultes, avec une prédominance féminine, et constitue une cause majeure de handicap neurologique non traumatique. Son développement repose sur l'interaction entre une prédisposition génétique et plusieurs facteurs environnementaux, notamment l'infection par le virus d'Epstein-Barr, la carence en vitamine D, le tabagisme et l'obésité. Les avancées récentes dans la compréhension de la sclérose en plaques ont permis le développement de nombreuses stratégies thérapeutiques visant à limiter l'activité inflammatoire, réduire la fréquence des poussées et ralentir la progression du handicap. Les traitements de fond actuellement disponibles ont profondément modifié le pronostic de la maladie, tandis que de nouvelles approches thérapeutiques, telles que les inhibiteurs de tyrosine kinase BTK, les thérapies cellulaires ou les stratégies de remyélinisation, offrent des perspectives prometteuses.

En parallèle, l'amélioration du parcours de soins et le développement d'une prise en charge pluridisciplinaire jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des patients et l'amélioration de leur qualité de vie.

Membres du jury :

Président : **Monsieur CARNOY Christophe**, Professeur des Universités – Immunologie – Département de pharmacie, Université de Lille

Directrice de thèse : **Madame DEMARET Julie**, Maître de Conférences et Praticien Hospitalier (MCU-PH) – Immunologie – Département de pharmacie, Université de Lille, CHU de Lille

Assesseur : **Monsieur FRIMAT Bruno**, Maître de Conférences Associé en Pharmacie Clinique et Pharmacien, Praticien Hospitalier – Département de pharmacie, Université de Lille, CH de Lens

Membre extérieur : **Monsieur LE BLAY Xavier**, Docteur en Pharmacie – Lambersart