

LA SCLÉROSE EN PLAQUES EN

20

QUESTIONS

Professeur Christian SINDIC

Président de la Fondation Charcot - Vaincre la Sclérose en plaques

Avril 2025

 Ethique, transparence, bonne gouvernance
**Votre don,
notre engagement**
recoltedefonds.ethique.be

SOMMAIRE

Introduction	5
Avant-propos par le Professeur Christian SINDIC	7
Question 1. Comment pourrait-on définir la sclérose en plaques ?	8
Question 2. Qu'est-ce qu'une sclérose en plaques rémittente, secondaire progressive, primaire progressive, bénigne ? Quelles sont les différences ? Les fréquences ? Peut-on les objectiver par une I.R.M.?	14
Question 3. Qu'est-ce qu'une forme tardive de SEP ? Qu'est-ce qu'une forme juvénile ? Quelles sont leur évolution et leur pronostic ?	17
Question 4. Si la SEP touche majoritairement les femmes, les hormones ne joueraient-elles pas un rôle ?	19
Question 5. Y a-t-il des progrès au niveau du diagnostic ? Les potentiels évoqués et la ponction lombaire sont-ils systématiques et toujours utiles actuellement ? Quel est le diagnostic différentiel à réaliser en cas de suspicion de SEP ?	21
Question 6. Quels sont les facteurs génétiques et environnementaux qui augmentent la susceptibilité de déclencher la maladie ?	25
Question 7. De plus en plus, on dit que les intestins jouent un rôle dans l'immunité. On parle de perméabilité intestinale. Y a-t-il un lien avec la SEP ?	31
Question 8. On connaît bien les symptômes principaux de la SEP mais moins bien les symptômes plus discrets ou moins visibles. Quels sont-ils ?	34
Question 9. Qu'est-ce qu'une douleur neuropathique ? Comment la traiter ? Que faire si la douleur résiste au traitement ?	37
Question 10. Pourquoi faut-il impérativement combattre la fièvre ?	40
Question 11. La SEP prédispose-t-elle à certaines autres maladies et si oui, pourquoi ?	42
Question 12. Y a-t-il des formes psychiatriques de SEP ? Quelles sont les intrications entre santé physique et santé mentale ?	44
Question 13. Vu le rôle crucial du système immunitaire dans la SEP, de quelle manière celui-ci est-il impacté par les traitements immunomodulateurs actuels ?	48
Question 14. Quels sont les principaux effets secondaires des traitements immunomodulateurs ? Quels en sont les risques et les alternatives éventuelles ?	54
Question 15. Quels sont les traitements immunomodulateurs actuels et potentiels dans les formes progressives de la maladie ?	57
Question 16. On parle de possibilité de neuroprotection et de remyélinisation : qu'en est-il ? Est-ce valable pour toute forme de sclérose en plaques ?	60
Question 17. Qu'est-ce que la thérapie cellulaire ? Est-ce prometteur pour l'avenir ?	63
Question 18. La recherche : quelles sont les perspectives d'avenir ?	65
Question 19. Comment gérer l'annonce du diagnostic ? Quels en sont les enjeux sur le plan émotionnel et thérapeutique ?	68
Question 20. Quel message les chercheurs et les médecins pourraient-ils transmettre aux personnes atteintes de SEP ?	71
Glossaire des mots suivis d'un astérisque*	74



INTRODUCTION

Fin 2018, des personnes atteintes de SEP ont posé un certain nombre de questions concernant la sclérose en plaques.

Elles souhaitaient avoir des réponses approfondies sur des thèmes fondamentaux, tels que la définition de la SEP, le diagnostic, les traitements, les douleurs, la recherche, leur maladie etc...

Ainsi est née la brochure « *La sclérose en plaques en 20 questions* », rédigée par le Professeur Christian Sindic, Président de la « Fondation Charcot-Vaincre la Sclérose en Plaques ».

En 2025, force est de constater que « le paysage » de la SEP a bien changé. Les traitements ont évolué, les prises en charge se sont diversifiées, la Recherche a progressé.

Il était temps d'envisager une nouvelle édition des 20 questions.

Le Professeur Sindic a relevé une nouvelle fois ce défi : apporter des réponses claires, approfondies, éclairées par les toutes dernières informations et avancées médicales concernant la SEP.

Cette nouvelle version a donc été revue, corrigée et nettement augmentée.

La première question peut paraître complexe mais elle est incontournable si on veut bien comprendre et définir ce qu'est la maladie.

Un lexique, des schémas et des illustrations soutiennent la lecture et aident à la compréhension.

Les autres questions peuvent être lues sans ordre établi et au rythme de chacun.

Nous remercions chaleureusement le Professeur Sindic qui, pour la seconde fois, a su répondre aux questions de manière didactique, tout en évitant un survol conventionnel de la SEP.

Nous saluons aussi son souci d'être au plus proche des personnes atteintes de SEP, ses qualités humaines d'écoute et d'empathie et sa grande disponibilité.

Nous remercions aussi Christine, Stéphane, Eric, qui ont apporté leur éclairage personnel, leur vécu avec la maladie et leur précieuse expérience, sans oublier Marie-Pierre, infographiste et toutes celles et ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de cette brochure.

Véronique DEBRY
Ligue Belge de la Sclérose en Plaques
Communauté Française, ASBL
Avril 2025



AVANT-PROPOS

Cette brochure est basée sur 20 questions relatives aux aspects médicaux de la SEP, provenant de membres de la Ligue souhaitant avoir une information plus détaillée sur certains aspects de la maladie. J'ai tenté de répondre à ces 20 questions, sans en modifier la formulation, le plus clairement possible. Bien évidemment, il n'y a pas de réponse définitive à certaines de ces questions compte tenu de ce que nous ignorons encore de la maladie.

Je me suis efforcé d'utiliser les mots les plus justes dans mes réponses, car, comme disait Albert Camus,

« Mal nommer les choses, c'est ajouter au malheur du monde ».



Professeur Christian Sindic

Président de la Fondation Charcot - Vaincre la Sclérose en Plaques

Question 1.

**Comment
pourrait-on définir
la sclérose en plaques ?**



La sclérose en plaques est un dérèglement du système immunitaire qui provoque secondairement des **lésions inflammatoires focales*** dans le **système nerveux central*** (SNC) et une dégénérescence, induite par cette inflammation, de diverses voies nerveuses avec destruction de cellules nerveuses (neurones) et de leurs prolongements (axones). Il s'agit donc d'une « collision » entre les deux systèmes biologiques les plus complexes de l'organisme humain, le système immunitaire d'une part, le SNC d'autre part.

Un dérèglement global du système immunitaire

Notre système immunitaire constitue un réseau très complexe de cellules et de protéines. Sa raison d'être est de **défendre notre corps** contre les agressions extérieures, en particulier, contre les infections bactériennes, virales et parasitaires (immunité anti-infectieuse). Il doit nous défendre aussi contre des cellules cancéreuses qui ne sont plus des cellules normales de notre organisme (immunité anti-tumorale).

Si notre système immunitaire est perturbé pour l'une ou l'autre raison et qu'il enclenche une réaction d'auto-agression contre des organes de notre propre corps, on parle de **maladies auto-immunes**. Bien que la cause exacte de la SEP ne soit toujours pas connue, on considère aujourd'hui que la SEP est une **maladie auto-immune du SNC**, qui détruit la gaine de myéline et/ou les cellules qui la produisent (les oligodendrocytes), et dans certains cas, les fibres nerveuses à l'intérieur de cette gaine.

La gaine de myéline est constituée de plusieurs enroulements en spirale d'une membrane en continuité directe avec la membrane de l'oligodendrocyte. Elle a d'une part, une fonction **protectrice et isolante**, et d'autre part, elle assure la conduction rapide de l'influx nerveux électrique.

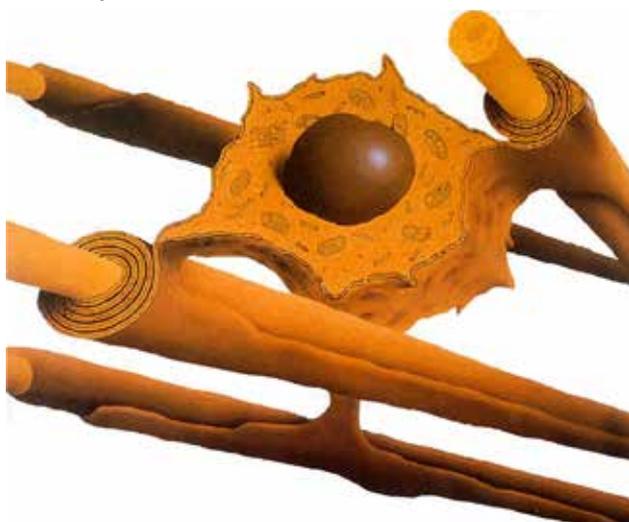


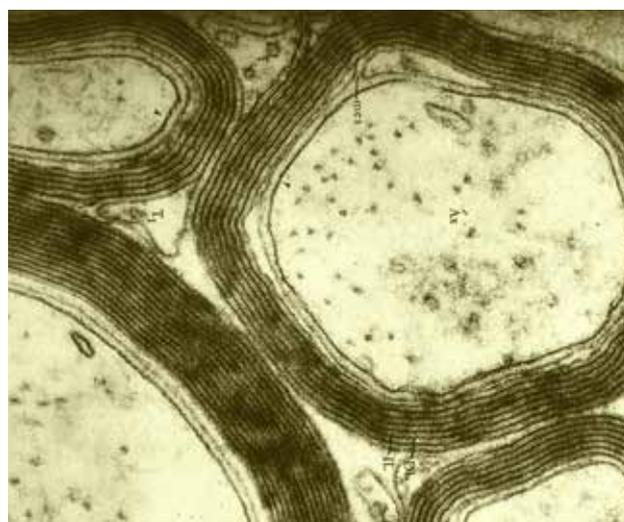
Schéma du complexe oligodendrocyte/myéline/axone

Le système immunitaire comprend deux sous-ensembles : un système immunitaire « **inné** » composé de **monocytes*** sanguins, de **macrophages*** et de la **microglie*** (des macrophages spécifiques du SNC), qui n'est pas spécifique d'une cible particulière, et le système immunitaire « **adaptatif** » composé essentiellement de **lymphocytes*** spécifiques d'un **antigène*** particulier.

L'être humain dispose de 490 milliards de lymphocytes dont 10 milliards circulent dans le sang, 190 milliards sont localisés dans les ganglions lymphoïdes et 290 milliards « patrouillent » dans les différents organes du corps.

Dans des circonstances normales, très peu de lymphocytes sont présents dans le cerveau qui est protégé par une « **barrière** » (« **barrière hémato-encéphalique** »).

Pour traverser cette barrière, il faut que le lymphocyte soit « activé », ce qui est le cas des lymphocytes présents dans les plaques, les méninges et le **liquide céphalo-rachidien*** (LCR) des patients SEP.



Axone et gaine de myéline en microscopie électronique

On ne sait toujours pas où cette activation anormale et non régulée se déclare : dans les poumons ? La muqueuse intestinale ? Dans les ganglions du cou ?...

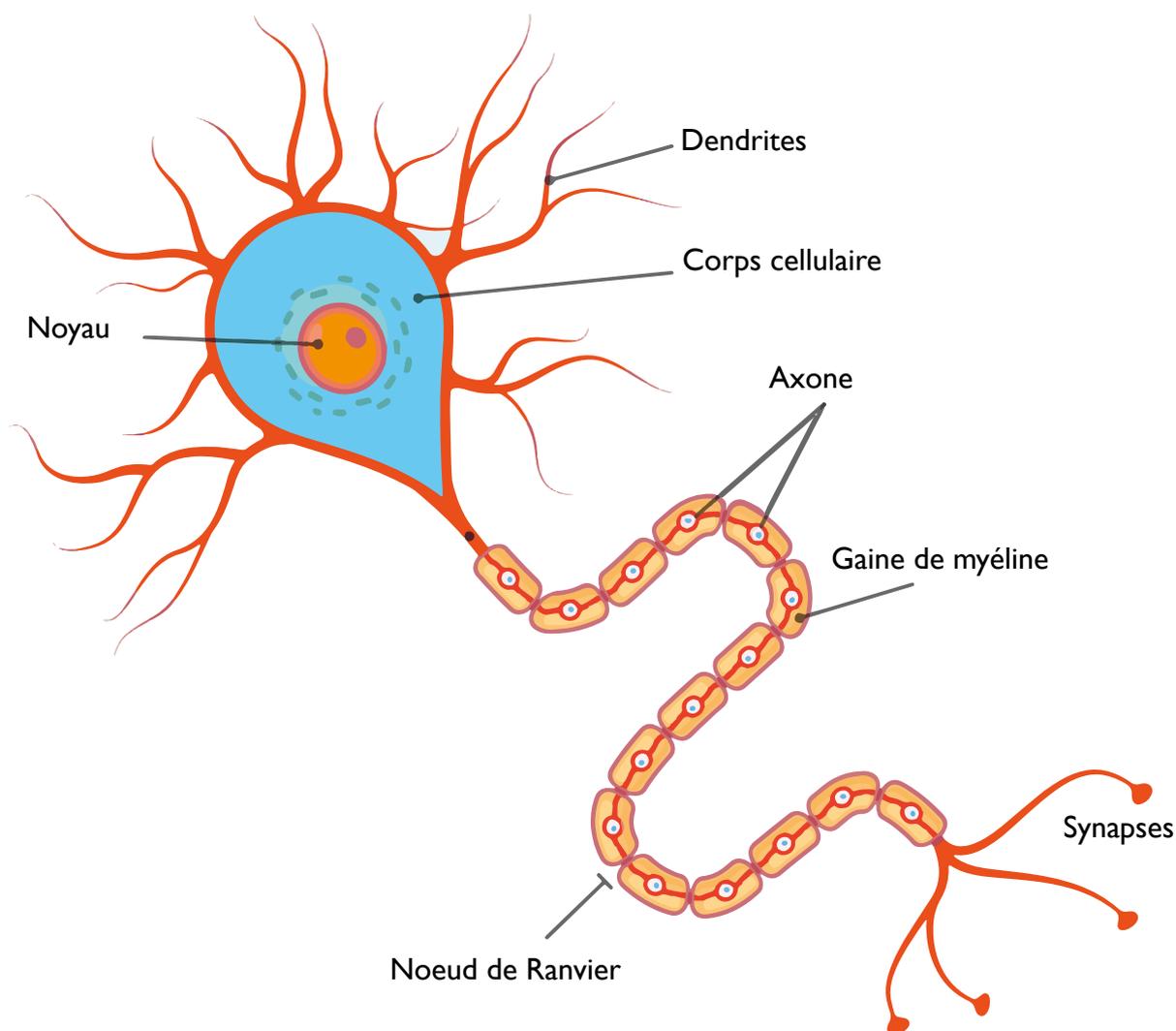
Une fraction importante de ces cellules, **les lymphocytes T**, peut reconnaître des structures de la myéline et jouer un rôle-clé dans la naissance du processus inflammatoire qui conduit à la destruction de la myéline.

Un autre groupe, **les lymphocytes B**, peut à la fois activer les lymphocytes T et fabriquer différents anticorps. Certains de ces anticorps peuvent attaquer des structures spécifiques de la myéline et jouer aussi un rôle dans la démyélinisation.

Ces anticorps sont déterminants pour le diagnostic lorsqu'ils apparaissent sous forme de **bandes oligoclonales*** dans le LCR car ces bandes sont présentes chez 95 % des patients SEP (voir question 5 p. 22).

Des **lymphocytes T auto-immuns** qui ne reconnaissent pas leur propre myéline et la considèrent comme un corps « étranger » sont aussi présents chez toute personne ne souffrant pas de SEP. Ils n'occasionnent dans ce cas aucune lésion ni aucun symptôme, car d'autres lymphocytes, **les lymphocytes T régulateurs et B régulateurs**, les empêchent de s'activer et de proliférer.

Structure du neurone



Dans la SEP, ce mécanisme est défaillant pour des raisons toujours inconnues et il y a donc une « rupture de tolérance ». Il est également possible que les lymphocytes T soient « trompés » par des fragments d'agents infectieux qui ressemblent fort aux protéines de la myéline.

Il en résulte une réaction immunitaire « croisée », à la fois contre l'agent infectieux initial et la gaine de myéline, par « mimétisme moléculaire ».

Ceci n'est toujours qu'une hypothèse. L'utilisation de lymphocytes T régulateurs est une voie de recherche dans les thérapies cellulaires (*question 17 p.64*). Insistons aussi sur le fait que ce dérèglement global du système immunitaire n'altère pas sa fonction protectrice contre les infections courantes et n'augmente pas le risque de cancer.

Système immunitaire

Lymphocytes T ou B



Activation anormale par des antigènes du SNC ou similaires

- quels antigènes ?
- où cette activation se produit-elle ?



Dysfonctionnement des lymphocytes T ou B régulateurs



Présence de lymphocytes T ou B activés et auto-immunes



Ces lymphocytes activés traversent la **barrière hémato-encéphalique**

Barrière hémato-encéphalique

Il s'agit de la paroi des capillaires cérébraux, constitués par les cellules endothéliales liées entre elles par des « jonctions serrées »

Inflammation dans le SNC

Ré-activation des lymphocytes T et B par la reconnaissance de leurs cibles à l'intérieur du SNC



Libération de cytokines inflammatoires (interféron gamma, interleukine 17...)



Recrutement et activation des macrophages à partir de monocytes sanguins
Activation de la microglie (macrophages cérébraux)

Libération de substances toxiques oxydantes



Destruction des membranes de la myéline et des axones



Dégénérescence et mort neuronale

Cellule qui tapisse la paroi du capillaire, appelée **cellule endothéliale**

Jonction serrée entre deux cellules endothéliales

Une maladie inflammatoire du système nerveux central

Une fois activés, les lymphocytes T et B auto-immuns traversent la barrière hémato-encéphalique et pénètrent dans le SNC. C'est au niveau des petites veines que le flux sanguin est le plus lent et que les lymphocytes s'accrochent à leur paroi puis passent à l'intérieur du tissu nerveux. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) peut parfois montrer cette veine centrale au milieu d'une plaque.

Tout le SNC est concerné : les méninges, les neurones du cortex cérébral et les neurones des noyaux profonds (thalamus et noyaux gris centraux), la substance blanche qui contient la majorité des fibres nerveuses myélinisées, le cervelet, le tronc cérébral, la moelle épinière, les nerfs optiques. Lorsque la cellule T activée reconnaît **sa cible dans le cerveau** (voir schéma page 11), elle libère des molécules appelées **cytokines**, qui augmentent la réaction inflammatoire et provoquent l'entrée d'autres lymphocytes et d'un nombre considérable de monocytes dans le cerveau. Ces monocytes se transforment en macrophages activés tout comme la microglie. Les cytokines les mieux connues sont l'interféron gamma et l'interleukine 17.

D'autres cytokines stimulent des enzymes qui occasionnent la destruction de la gaine de myéline. Les mêmes phénomènes peuvent survenir avec les lymphocytes B auto-immuns, qui sont capables d'activer les lymphocytes T auto-immuns, ceux-ci provoquant en retour la prolifération de ces lymphocytes B.

Ce processus d'escalade peut être ralenti ou bloqué par des facteurs inhibiteurs de l'inflammation. Une de ces cytokines inhibitrices est l'interféron bêta, qui est un antagoniste de l'interféron gamma, et qui a été largement utilisé dans le traitement de la SEP.

L'inflammation est localisée principalement dans la substance blanche du SNC. Celle-ci est constituée des prolongements des cellules nerveuses proprement dites, les **neurones**, qui composent la substance grise. On estime le nombre de neurones à 100 milliards et leurs prolongements, qui peuvent être très longs et sont appelés **« axones »**, relient les cellules nerveuses entre elles.

Des signaux électriques circulent le long des axones en véhiculant les informations entre les différentes cellules nerveuses.

La gaine de myéline permet une conduction très rapide, et économique en terme d'énergie, de l'influx nerveux, jusqu'à 60 mètres/seconde.

L'inflammation entraîne une **démyélinisation** et cette zone démyélinisée constitue une **« plaque »** aux contours relativement bien délimités. Les impulsions électriques les traversent moins rapidement, la vitesse de conduction pouvant s'effondrer jusqu'à 10 % de la normale, et c'est ainsi que certains symptômes de la maladie apparaissent et persistent.

On distingue trois types de plaques :

- des **plaques actives**, contenant de nombreuses cellules inflammatoires lymphocytaires et des macrophages digérant des débris de myéline, provoquées par l'invasion de cellules inflammatoires d'origine sanguine; elles sont caractérisées en IRM par la prise de produit de contraste due à la perméabilité anormale de la barrière hémato-encéphalique.
- des **plaques chroniques actives** dont le centre est dépourvu de cellules inflammatoires mais dont le pourtour est composé de macrophages activés qui continuent à phagocyter la myéline ; elles continuent à s'agrandir progressivement de manière centrifuge et ne captent plus le produit de contraste, l'inflammation étant restreinte au SNC ;
- des **plaques chroniques inactives** sans cellules inflammatoires, purement cicatricielles, « sclérosées », suite à l'hypertrophie des astrocytes qui comblent le vide laissé par la destruction des gaines de myéline et souvent aussi, des axones.

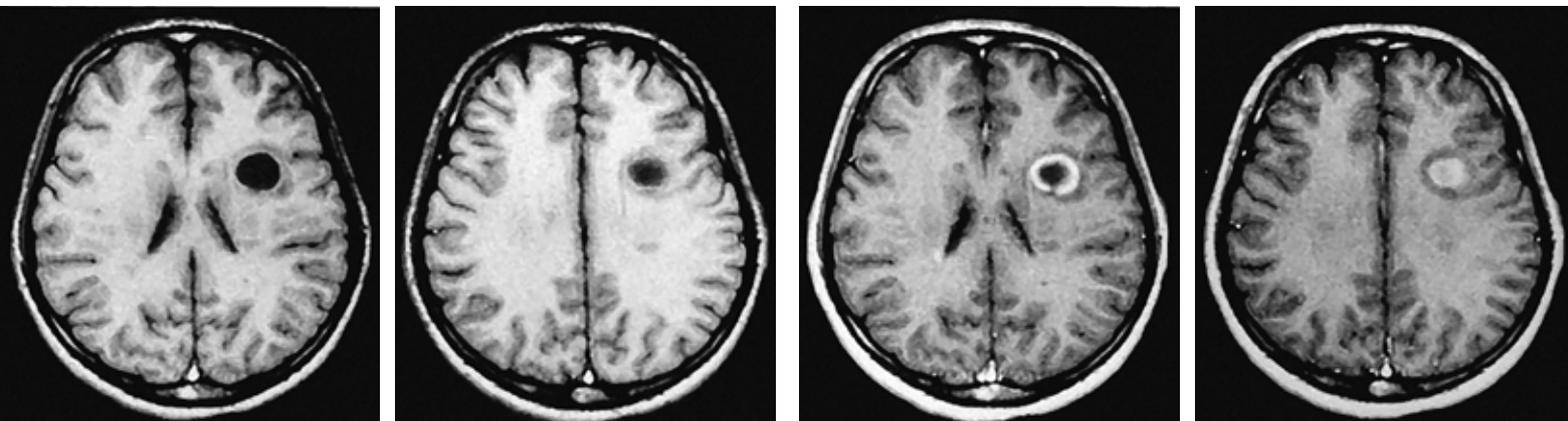
Le cortex cérébral qui est essentiellement composé de neurones, contient cependant aussi des fibres nerveuses entourées de myéline, mais moins compactes et nombreuses que dans la substance blanche.

Elles peuvent aussi être détruites dans la SEP et il existe donc des plaques « corticales ». Certaines sont directement localisées sous la méninge la plus interne appelée pie-mère.

Dans ce dernier cas, on observe des foyers inflammatoires méningés à proximité, contenant

de nombreux lymphocytes d'origine sanguine mais qui sont devenus « résidents » dans le SNC.

IRM cérébrale avec « black hole » (zone de nécrose tissulaire secondaire à une forte inflammation) et prise de contraste de gadolinium caractéristique d'une plaque active (rupture de la barrière hémato-encéphalique)



Sans gadolinium

Avec gadolinium

Une maladie neurodégénérative provoquée par les inflammations focales avec répercussion à distance de celles-ci

On a très longtemps cru que la démyélinisation était le processus le plus important de la maladie et que la destruction des neurones et des axones n'était que tardive dans l'évolution de la maladie.

Aujourd'hui, il est certain que les prolongements nerveux peuvent être sectionnés (« **transsectés*** ») au niveau d'une plaque par l'inflammation aiguë.

Il en résulte une dégénérescence en aval de la fibre nerveuse (dégénérescence antérograde appelée wallérienne du nom d'Auguste Waller qui l'a décrite en 1850), mais aussi une dégénérescence rétrograde, en amont, qui peut remonter jusqu'au corps de la cellule nerveuse et provoquer sa destruction.

Il en résulte une perte de tissu cérébral et même dans la substance blanche « apparemment normale », où aucune plaque n'est présente, il y a une diminution de la densité axonale et une activation secondaire de la microglie.

Dans les plaques corticales comme dans la substance grise apparemment normale, on observe une réduction parfois importante du nombre de neurones.

Cette **perte neuronale et axonale** est responsable de l'**augmentation des troubles en phase progressive**, et elle est la cause de séquelles neurologiques irréversibles.

Elle provoque aussi une diminution excessive du volume cérébral, de 0,5 à 1 % par an, supérieure à la diminution annuelle de 0,2 à 0,4 % observée chez le sujet normal. Cette atrophie cérébrale est corrélée significativement à l'atrophie de la rétine dont l'épaisseur diminue. Cette épaisseur peut être mesurée en ophtalmologie par la technique OCT (« *Optical Coherence Tomography* »).

Il s'agit donc d'un phénomène très étendu et général. Outre une atrophie cérébrale globale, la maladie peut provoquer une atrophie focale de certaines structures cérébrales, en particulier le thalamus (important relais des faisceaux nerveux entre la moelle épinière et le cortex et « activateur » du cortex cérébral), le corps calleux (qui contient toutes les fibres nerveuses reliant les deux hémisphères droit et gauche entre eux) et la moelle épinière. L'atrophie de celle-ci est secondaire à l'atteinte des voies motrices et des voies sensibles qu'elle contient et elle est fortement corrélée au niveau de handicap des patients.

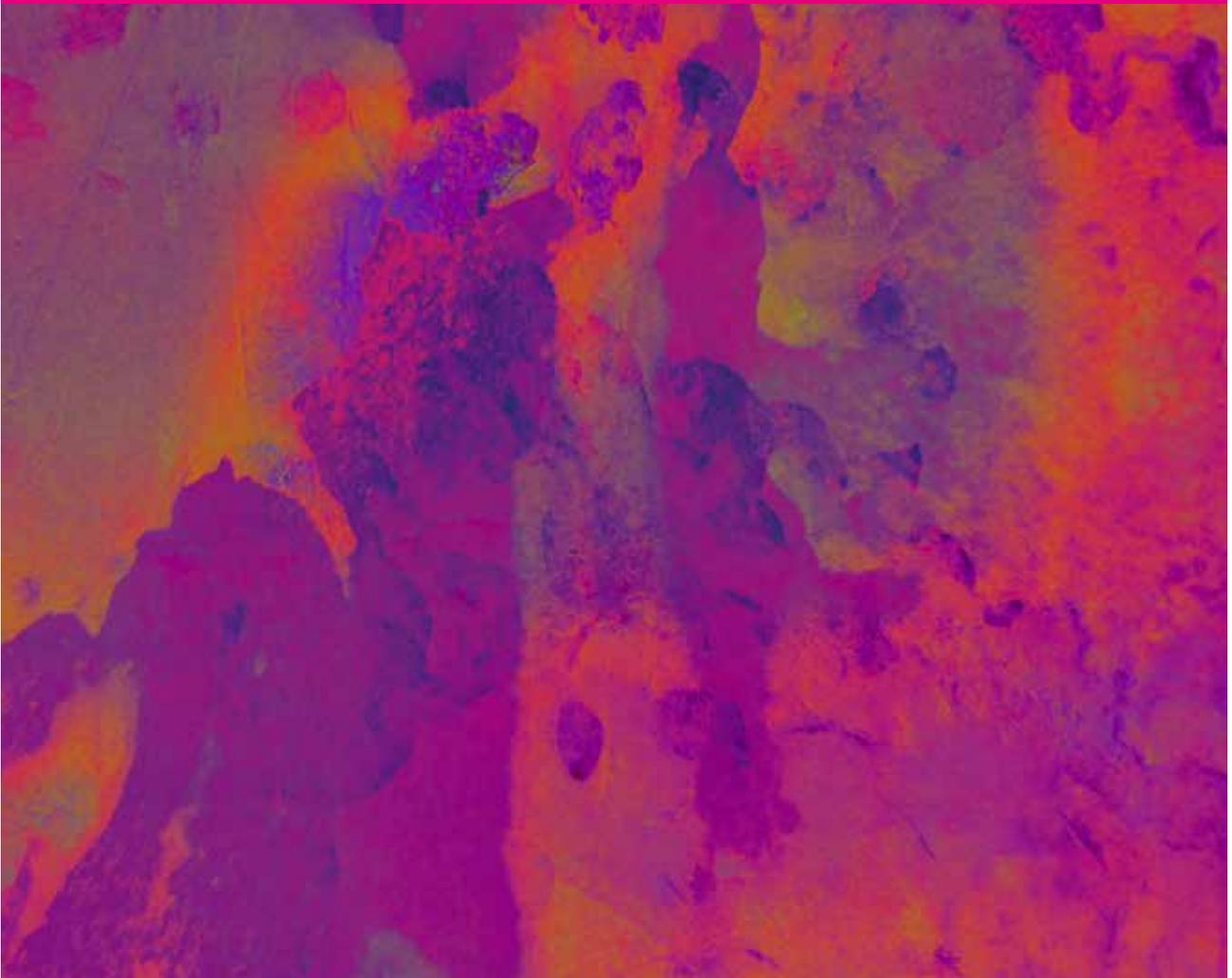
Question 2.

Qu'est-ce qu'une sclérose en plaques rémittente, secondaire progressive, primaire progressive, bénigne ?

Quelles sont les différences ?

Les fréquences ?

Peut-on les objectiver par une I.R.M.?



Une description précise des différentes formes évolutives de la SEP est nécessaire afin de mieux classer la maladie chez chaque patient et de mieux adapter le traitement immunomodulateur en fonction de cette évolution. C'est pourquoi l'on va distinguer différentes formes évolutives telles qu'elles ont été redéfinies en 2013.

Le syndrome radiologiquement isolé

Il s'agit de la découverte fortuite de lésions très suspectes d'être des plaques de SEP lors de la réalisation d'une IRM cérébrale pour un tout autre motif, tel que des maux de tête, un traumatisme crânien, une suspicion de tumeur hypophysaire... Ces personnes n'ont jamais eu le moindre symptôme de SEP.

Il n'y a pas lieu d'instaurer un traitement particulier mais il est indiqué de suivre l'évolution par des IRM de contrôle. Un tiers des personnes présentant un tel syndrome radiologiquement isolé va en effet développer une SEP clinique dans les 3 années qui suivent.

Le syndrome cliniquement isolé

Il s'agit de personnes développant une première poussée inflammatoire dans le SNC avec une symptomatologie typique de SEP. Il n'y a cependant pas de dissémination des lésions soit dans l'espace cérébral (une seule lésion est détectable) soit dans le temps (il n'y a pas une lésion ancienne inactive et une lésion nouvelle active).

En l'absence de cette double dissémination spatiale et temporelle, on ne peut pas retenir le diagnostic de SEP et il faut accepter que le diagnostic définitif reste en suspens.

Cette première poussée isolée sera traitée par des dérivés de cortisone si nécessaire mais des contrôles réguliers devront être effectués dans les mois qui suivent en particulier par imagerie cérébrale.

La SEP avec poussées et rémission, appelée aussi SEP rémittente.

Il s'agit de personnes qui ont présenté une première poussée de sclérose en plaques avec en IRM présence de plusieurs lésions, certaines anciennes, d'autres récentes et actives (**double dissémination spatiale et temporelle**).

Ou bien il s'agit de personnes qui n'ont présenté qu'une seule poussée, mais dont les IRM de contrôle ont montré une ou plusieurs nouvelle(s) lésion(s).

Ou bien il s'agit de personnes qui ont fait au moins **deux poussées cliniques** de la maladie.

C'est la forme majoritaire de SEP (55 %), avec des poussées variables en fréquence et en intensité, soit complètement réversibles soit laissant des séquelles persistantes, mais avec absence d'aggravation détectable des symptômes entre deux poussées. Les poussées de SEP apparaissent et s'aggravent en quelques heures ou en quelques

jours, mais jamais brutalement. Les symptômes doivent persister **plus de 24 heures en l'absence de fièvre**. Ils doivent s'accompagner d'anomalies objectives à l'examen neurologique.

On peut cependant retenir le diagnostic d'une poussée de manière rétrospective si le patient en donne une description fiable et typique. Cette forme de SEP peut être **inactive**, soit spontanément, soit grâce à un traitement immunomodulateur (*statut « NEDA »*, voir question 13 p.52-53), ou **active**, si des poussées cliniques surviennent et/ou si l'IRM montre de nouvelles lésions par rapport aux imageries précédentes. La fréquence des poussées diminue spontanément au cours de la maladie (- 17% par tranches de 5 ans), mais avec l'âge, les symptômes qu'elles provoquent deviennent moins réversibles.

La SEP progressive.

Il s'agit d'une aggravation progressive sur plusieurs mois, de déficits neurologiques, soit dès le début de la maladie en l'absence de toute poussée initiale (**forme primaire progressive**, qui représente 10 à 15 % des cas de SEP), soit après une première phase de poussées et de rémissions (**forme secondaire progressive**). À l'heure actuelle, nous ne disposons pas encore de critères spécifiques et précis pour déterminer le moment de la transition d'une forme avec poussées et rémission vers une forme secondairement progressive.

Des études ont cependant montré que si le nombre total de lésions observées en IRM était élevé 5 ans après le début de la maladie, le risque de passer dans une forme secondaire progressive était très important.

Cette progression doit être évaluée au moins une fois par an sur base d'une échelle d'invalidité de 0 à 10, appelée **EDSS** (« *Expanded Disability Status Scale* »). Cette échelle est basée sur l'examen neurologique et le périmètre de marche.

Elle peut être complétée par une mesure de la vitesse de marche sur 25 pieds (7,6 mètres), un test de dextérité manuelle (Nine Hole Peg Test ou NHPT) et par des tests cognitifs (en particulier le Symbol Digit Modalities Test ou SDMT). La progression doit être différenciée de l'accumulation des déficits résultant des séquelles des poussées précédentes.

Dans ces formes progressives, primaires ou secondaires, on distinguera 4 sous-types :

1. les formes actives avec progression,
2. les formes actives sans progression,
3. les formes non actives avec progression, et
4. les formes non actives et sans progression (dans ce cas, il s'agit d'une maladie stabilisée « en plateau » qui est toujours susceptible d'évoluer plus tard).

Le **terme « actif »** signifie la présence de poussées surajoutées à la progression et/ou des modifications des images en IRM (nouvelles lésions ou augmentation de volume des lésions pré-existantes).

Le **terme « progression »** signifie l'aggravation des symptômes et du handicap mesurée par l'échelle EDSS et les tests décrits ci-dessus.

Il faut insister sur le fait que la sévérité et l'activité de la maladie peuvent se modifier de manière importante mais imprévisible, tout au long de son évolution. Le terme de SEP « bénigne » est toujours un diagnostic rétrospectif qui ne peut être posé qu'après 20 ou 30 ans d'évolution.

Notons enfin que la distinction entre « formes avec poussées et rémission ou rémittentes » et « formes secondairement progressives » est sujette à caution et est contestée par des études cliniques fouillées portant en particulier sur les groupes placebo d'essais cliniques.

Même dans les formes dites rémittentes, il peut y avoir une progression indépendante de la survenue de poussées désignée par l'acronyme anglais **PIRA** (« *Progression Independent of Relapse Activity* »).

En effet, les transections et dégénérescences axonales lors d'une poussée aiguë se manifestent de manière très retardée par rapport à la poussée et l'augmentation progressive et centrifuge de lésions chroniques actives se fait à bas bruit et insidieusement.

C'est donc à chaque patient, avec son neurologue traitant, de déterminer ensemble, de manière régulière, au minimum une fois par an, l'évolution et les caractéristiques de sa maladie.

Question 3.

**Qu'est-ce qu'une forme
tardive de SEP ?**

Qu'est-ce qu'une forme juvénile ?

**Quelles sont leur évolution
et leur pronostic ?**



De manière un peu arbitraire, les formes tardives de SEP débutent à l'âge de 50 ans ou au-delà, et les formes juvéniles débutent avant l'âge de 18 ans.

Globalement, d'après le registre national suédois, les formes à début juvénile représentent 5 % de l'ensemble des patients SEP, les formes adultes représentent 84 % (avec un âge moyen de début le plus souvent entre 30 et 32 ans), et les formes tardives débutant après 50 ans représentent 11 % des patients SEP.

Les formes tardives sont majoritairement (75 %) des SEP rémittentes mais dans 25 % des cas, il s'agit de formes primaires progressives alors que celles-ci ne sont observées que dans 4,5 % des formes à début adulte. Dans ces formes primaires progressives, il n'y a **pas de prépondérance féminine** et les hommes sont autant affectés que les femmes par la maladie.

Il s'agira le plus souvent d'une **atteinte des membres inférieurs** avec perturbation progressive de la marche et limitation du périmètre de marche. Même si elle débute plus tardivement, cette forme primaire progressive a un moins bon pronostic global vu la perte progressive de l'autonomie à la marche.

Elle est due à la présence de plaques dans la moelle épinière entraînant une atrophie focale ou étendue. Il existe aussi des formes **progressives cérébelleuses** qui provoquent des tremblements et des troubles de l'équilibre de plus en plus importants à tel point que la marche devient impossible sans qu'il y ait pour autant une perte de force dans les membres inférieurs. C'est donc l'instabilité qui domine.

On connaît aussi des formes **progressives cognitives**, plus rares, où les troubles intellectuels s'aggravent progressivement alors que sur le plan physique, les déficits sont minimes ou même absents.

Dans toutes les formes rémittentes, il faut noter une moins bonne récupération des symptômes de poussées avec un âge plus avancé.

Les formes juvéniles débutant avant l'âge de 18 ans sont pratiquement toujours des SEP rémittentes et donc jamais des formes primaires progressives. Elles sont caractérisées par une nette **prépondérance féminine (75 % de cas féminins)** et par des poussées souvent plus **fréquentes** que chez les adultes.

Comme ces formes apparaissent à un âge où la maturation cérébrale se poursuit, il y aura plus rapidement une interférence avec les capacités intellectuelles, les mécanismes d'apprentissage, la mémoire, et les résultats scolaires pourront en être affectés. L'évolution des formes juvéniles ne sera pas plus rapide que celle des formes adultes, mais comme elles commencent plus tôt, des handicaps significatifs peuvent être observés une dizaine d'années plus précocement.

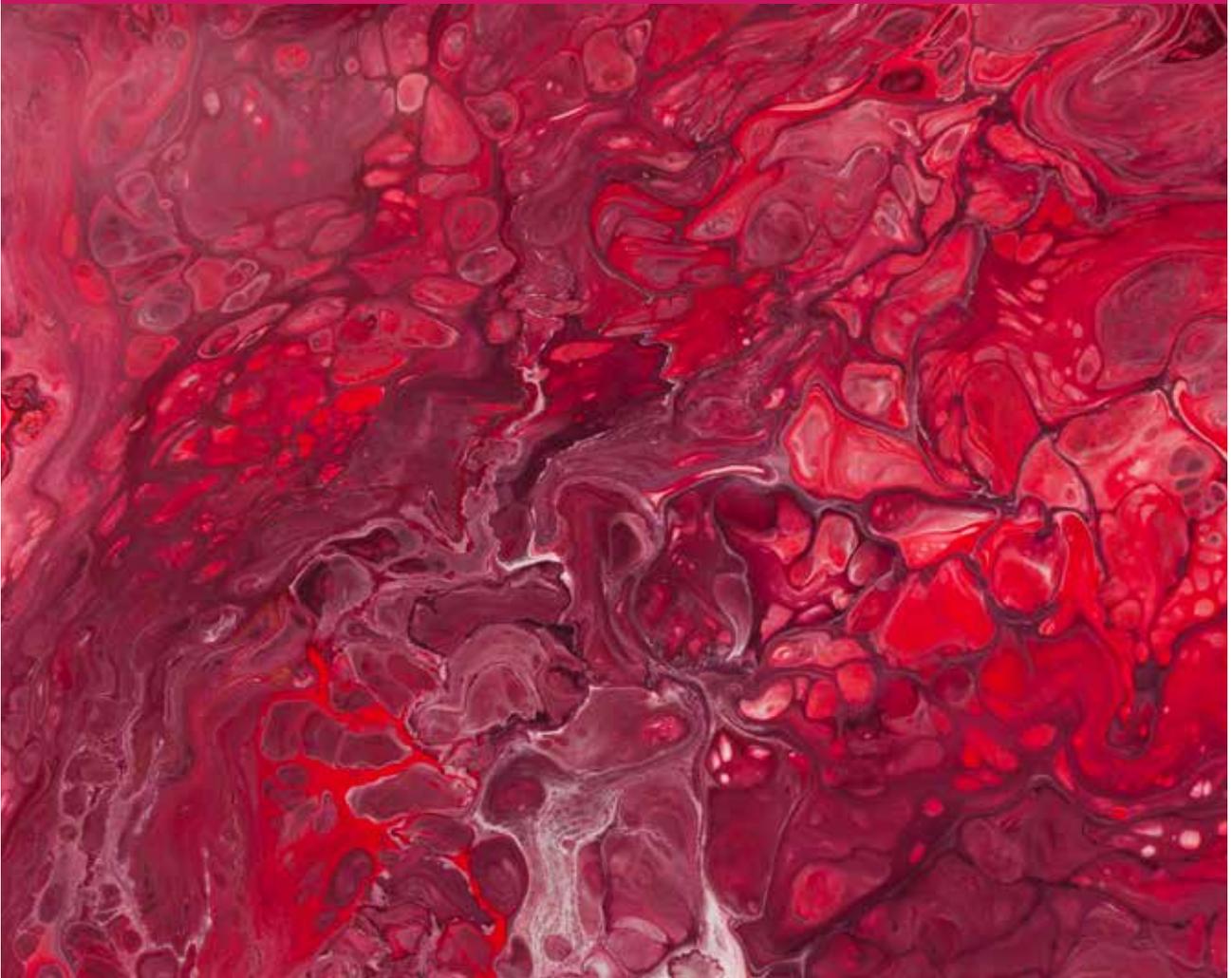
Il y a actuellement un consensus pour traiter de manière précoce et énergique ces formes juvéniles vu leur répercussion possible sur la maturation cérébrale.

Ces formes juvéniles commencent le plus souvent après la puberté, entre 14 et 18 ans, mais certaines peuvent débuter dès l'âge de 10 ans.



Question 4.

Si la SEP touche majoritairement les femmes, les hormones ne joueraient-elles pas un rôle ?



De manière générale, les maladies auto-immunes sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme.

Il existe certainement des relations entre le système endocrinien et donc la production d'hormones, et le système immunitaire.

Il est bien établi que l'utilisation de **la pilule contraceptive** n'est pas un facteur de susceptibilité à développer la maladie ni un facteur d'aggravation de celle-ci. Par contre, les **hormones progestatives**, synthétisées à haute dose durant la grossesse, ont un effet protecteur sur les poussées de la maladie. Celles-ci diminuent en cours de grossesse, de trimestre en trimestre, mais peuvent être plus fréquentes dans les 3 mois qui suivent l'accouchement.

On estime que 20 % des femmes SEP sont susceptibles de faire une poussée durant les 3 mois qui suivent un accouchement. D'autres études épidémiologiques ont montré que la grossesse avait un effet plutôt protecteur sur l'évolution de la maladie à long terme, que ces grossesses aient eu lieu avant le déclenchement de la maladie ou après celui-ci.

Une grossesse est caractérisée en effet par un état de relative immunosuppression pour tolérer ce petit « étranger » qu'est le fœtus. Cet **état de tolérance** peut donc être positif pour l'évolution de la SEP à court et même à long terme.

Nous savons par contre que la **prévalence*** de la maladie augmente et que cette augmentation se marque surtout chez la femme.

Dans la SEP, les chiffres de prévalence habituellement cités sont de 100/100.000, soit une personne atteinte pour 1000 habitants.

Si on tient compte des données épidémiologiques observées dans les départements du nord de la France qui jouxtent la frontière belge, on atteint régulièrement des chiffres de 120/100.000 soit 1,2 personne/1000 habitants.

L'augmentation du nombre de personnes atteintes de SEP s'observe **beaucoup plus chez la femme** que chez l'homme. Il en résulte que « le sex ratio » femme/homme est en augmentation, de 1,8/1 anciennement à 3/1.

L'incidence de la maladie, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas diagnostiqués par an, est aussi en augmentation, ayant doublé chez la femme entre 1950 et 2009, et augmenté seulement de 24 % chez l'homme durant la même période selon une étude danoise récemment publiée. On ne connaît pas les raisons exactes de cette augmentation disproportionnée chez la femme, mais un **tabagisme** féminin plus important et des **grossesses plus tardives** y contribuent certainement.

La Belgique comptant 11 millions d'habitants, on peut estimer le nombre de personnes atteintes de SEP dans notre pays à 13.500 environ.



Question 5.

Y a-t-il des progrès au niveau du diagnostic ?

Les potentiels évoqués et la ponction lombaire sont-ils systématiques et toujours utiles actuellement ?

Quel est le diagnostic différentiel à réaliser en cas de suspicion de SEP ?



Les critères de diagnostic de la SEP font l'objet d'une attention particulière des neurologues et ont été revus très régulièrement en fonction des nouvelles technologies à notre disposition.

C'est ainsi que les critères de Schumacher en 1965 avaient été modifiés par Charles Poser en 1983 puis par Ian McDonald en 2001, avec révisions en 2005, 2011 et 2017. Cette dernière version a été publiée en 2018.

Tous ces critères reposent cependant sur le même principe, à savoir que pour poser le diagnostic de SEP, il faut que les symptômes et/ou les lésions caractéristiques de la maladie résultent d'une **dissémination dans l'espace** (du système nerveux central) **et dans le temps**. Tous ces critères insistent aussi sur le fait qu'il faut exclure tout autre maladie neurologique qui pourrait mieux expliquer les symptômes du patient, les anomalies observées en IRM et les perturbations du **liquide céphalo-rachidien (LCR)***.

En présence d'un **syndrome cliniquement isolé** (voir question 2 p.15), pour prouver une dissémination spatiale, il faut démontrer qu'il y a **au moins une lésion dans deux territoires distincts du SNC**,

1. soit en région périventriculaire,
2. soit en zone corticale ou juxta corticale,
3. soit dans la fosse postérieure sous la tente du cervelet (tronc cérébral et cervelet),
4. soit dans la moelle épinière.

Une lésion dans un nerf optique ne peut pas être prise en considération, car d'autres maladies peuvent attaquer le nerf optique.

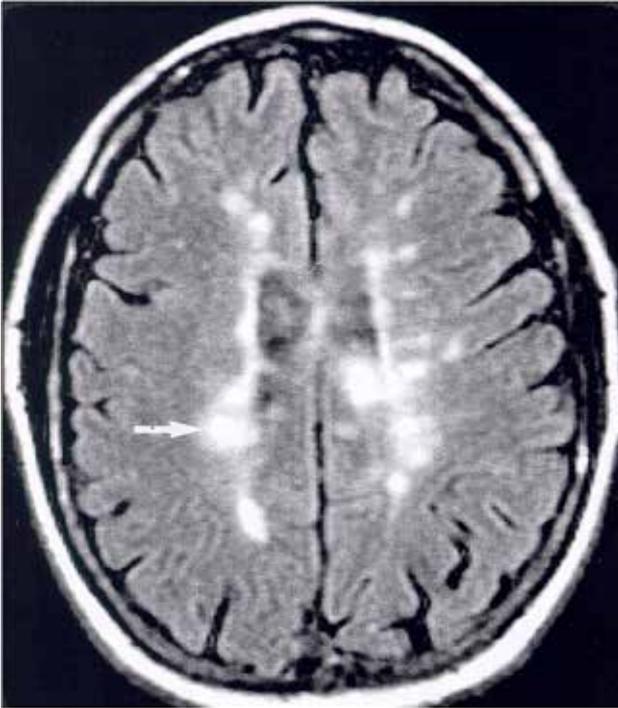
Cependant, les améliorations techniques de l'IRM permettent de définir plus spécifiquement les lésions de SEP dans le nerf optique et beaucoup d'experts pensent qu'il faudra intégrer le nerf optique comme un 5ème territoire spécifique d'autant plus que 20 % environ des patients commencent leur maladie par une névrite optique.

De même, en présence d'un syndrome cliniquement isolé, pour prouver une dissémination dans le temps, il faut que l'IRM montre à la fois une (ou plusieurs) lésion(s) prenant le produit de contraste, c'est-à-dire au moins une lésion active et inflammatoire, et des lésions plus anciennes ne captant pas ce produit de contraste (la prise de contraste d'une nouvelle lésion dure en moyenne 4 à 6 semaines puis disparaît même en l'absence de tout traitement).

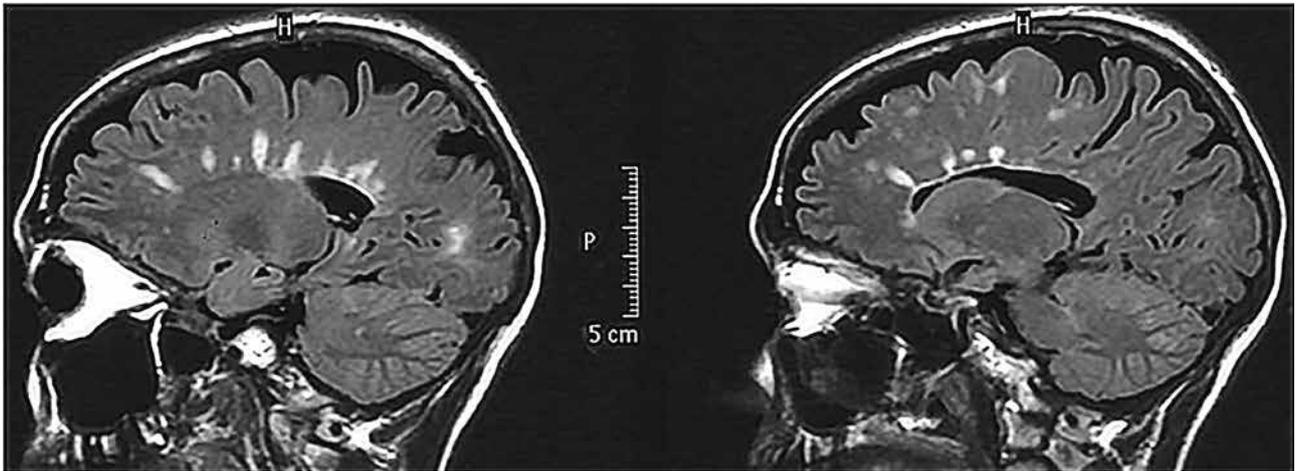
Si l'IRM ne montre pas de lésions captant le produit de contraste, la présence d'une réaction inflammatoire dans le LCR sous forme de **bandes oligoclonales*** IgG remplace ce critère et est considérée aussi comme une preuve de dissémination dans le temps. La dernière révision des critères de diagnostic redonne donc plus d'importance aux anomalies du LCR. Par ailleurs, si ce LCR contient trop de cellules inflammatoires (> 50/ μ L) ou trop de protéines, le diagnostic de SEP est peu probable et une autre maladie doit être recherchée.

Pour diagnostiquer une forme primaire progressive de SEP, il faut déterminer rétrospectivement ou prospectivement la progression d'un handicap sur une période d'un an au minimum. Il faut aussi la présence de 2 critères supplémentaires parmi les 3 suivants :

1. au moins une lésion détectable par l'IRM en région périventriculaire, ou corticale/juxta corticale, ou sous la tente du cervelet ;
2. au moins deux lésions dans la moelle épinière ;
3. la présence de **bandes oligoclonales*** spécifiques du LCR.

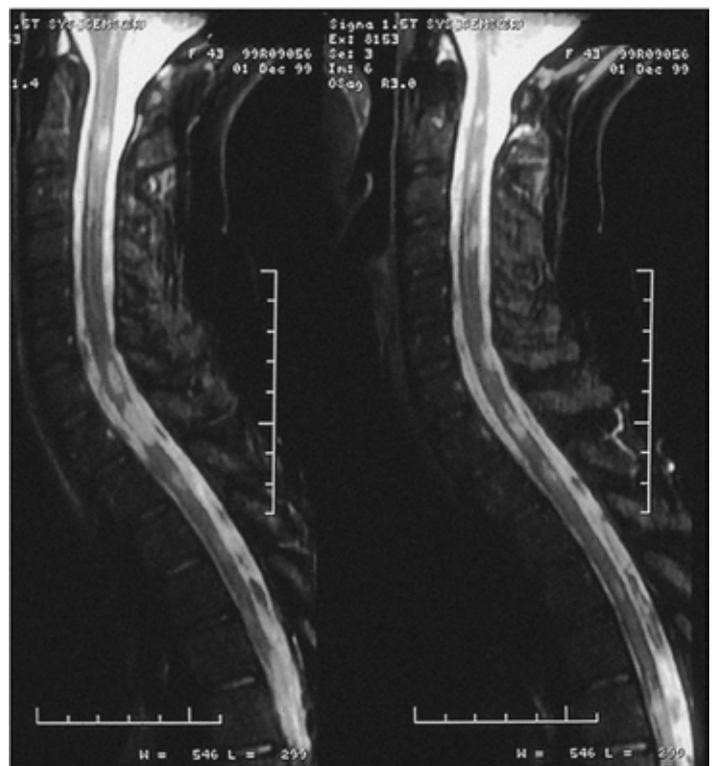


IRM cérébrale avec plaques péri-ventriculaires, nombreuses en coupe horizontale; les lésions ovoïdes perpendiculaires aux ventricules latéraux sont caractéristiques des plaques de SEP.



IRM cérébrale avec plaques péri-veineuses en formes de doigts et plaques sous-corticales en coupe sagittale

IRM médullaire avec nombreuses plaques dans la moelle, en coupe sagittale



Depuis l'utilisation généralisée de l'IRM, l'importance des potentiels évoqués a donc nettement diminué dans les critères de diagnostic de la SEP. La dissémination spatiale est en effet beaucoup mieux démontrée par l'imagerie que par les techniques neurophysiologiques.

Les potentiels évoqués visuels restent cependant intéressants en cas de suspicion de névrite optique.

La règle est donc aussi d'exclure d'autres maladies qui pourraient « mimer » la SEP.

Il faut se méfier d'une confiance excessive dans l'imagerie cérébrale et **éviter à tout prix un faux diagnostic de SEP.**

Le diagnostic différentiel doit donc envisager d'autres pathologies :

- **Les migraines avec aura** ou migraines ophtalmiques : elles se caractérisent par des troubles visuels parfois en l'absence de céphalées, qui peuvent suggérer une névrite optique, et être accompagnées de troubles sensitifs (paresthésies) parfois prolongés au-delà du mal de tête. En outre, les migraineux présentent régulièrement des petits foyers hyperintenses en IRM qui pourraient être interprétés comme des lésions de SEP. Evidemment, étant donné la grande fréquence des migraines dans la population générale, on peut souffrir à la fois de migraines et d'une SEP. La céphalée n'est PAS un symptôme de poussée de SEP.
- **Les neuromyérites optiques** sont des maladies inflammatoires du SNC avec atteinte préférentielle de la moelle épinière et des nerfs optiques, plus rarement du cerveau lui-même. Elles peuvent survenir à tout âge par poussées. Elles sont actuellement bien différenciées de la SEP et plus facilement diagnostiquées par la détection dans le sang d'anticorps spécifiques, soit anti-aquaporine 4, soit anti-MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein).
- **La maladie de Lyme** nerveuse ou neuroborréliose, où le LCR est fortement perturbé et où des anticorps spécifiques anti-Borrelia sont détectables dans le sang et le LCR.
- **Des maladies inflammatoires systémiques** qui se manifestent parfois essentiellement au niveau du SNC : neurolypus, neurosarcoïdose...

- **Le syndrome de Susac** qui touche la rétine, l'oreille interne et la substance blanche périventriculaire. Il s'agit d'une inflammation de la paroi des artérioles dans ces trois territoires, bien visualisée dans la rétine par une **fluangiographie***. Il n'y a jamais de **bandes oligoclonales*** IgG dans ce syndrome. La principale séquelle est une surdité, ce qui n'est jamais observé dans la SEP.

- **Des signaux anormaux** sont aussi observés en IRM chez les personnes de plus de 55 ans, surtout en cas de facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, diabète, tabagisme, hypercholestérolémie). Dans ce cas, l'imagerie cérébrale est moins spécifique, mais les lésions de SEP ont des caractéristiques de mieux en mieux reconnues par les radiologues et neurologues expérimentés.

- **La sclérose latérale amyotrophique (SLA)** n'est pas en principe un problème de diagnostic différentiel avec la SEP. Elle est appelée en France (et uniquement dans ce pays...) maladie de Charcot, mais Charcot, un fondateur génial de la Neurologie, a décrit beaucoup de maladies neurologiques dont la SLA et la SEP. La SLA n'est pas une maladie inflammatoire au contraire de la SEP, elle ne provoque jamais de troubles sensitifs ni sensoriels (nerfs optiques intacts)

Il s'agit d'une maladie neurodégénérative qui provoque sélectivement la mort des cellules nerveuses motrices aussi bien dans le cerveau que dans la moelle épinière.

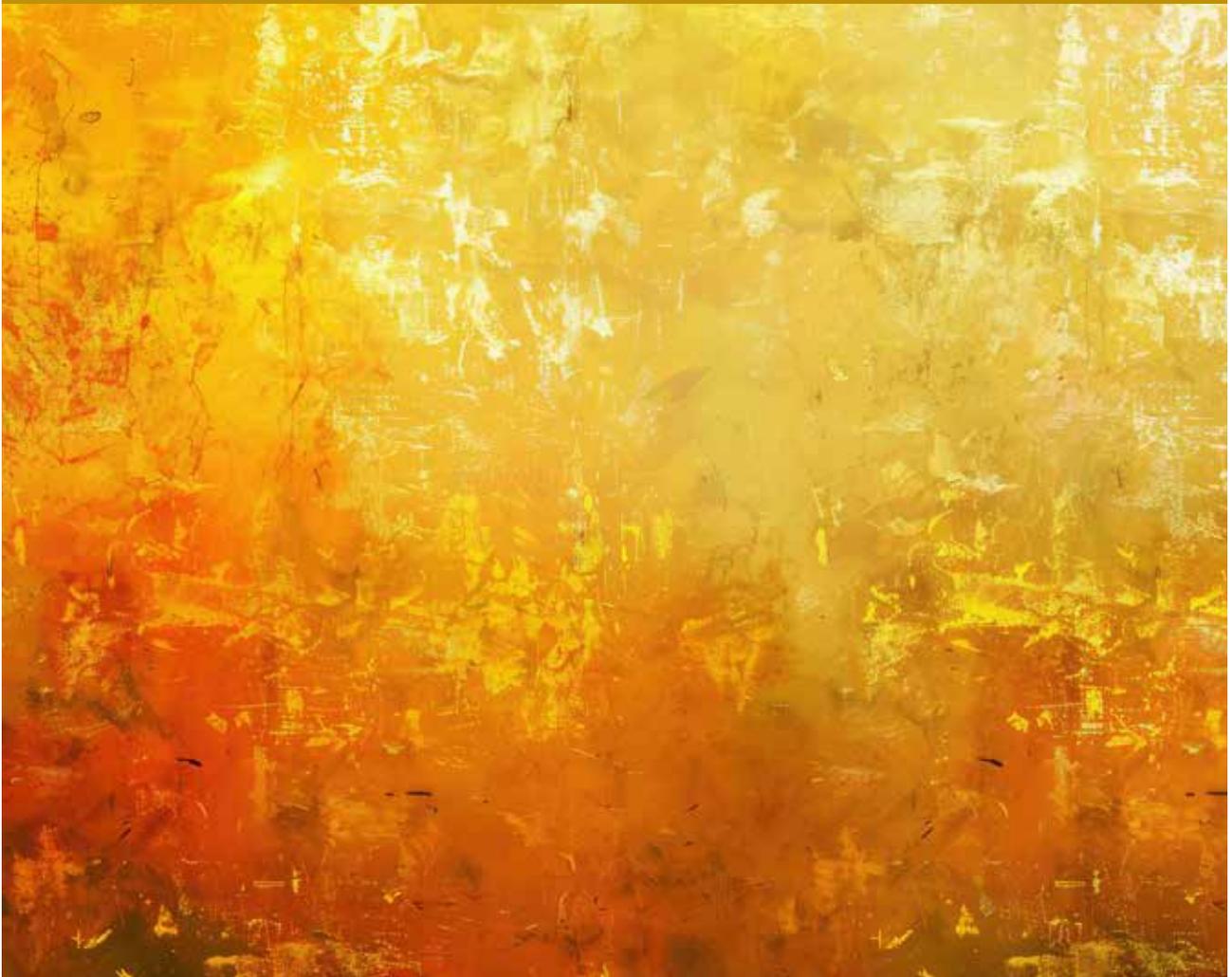
Il en résulte une paralysie progressive des 4 membres, des muscles respiratoires, de la déglutition et de la phonation.

Elle est mortelle en quelques années et il n'existe, à l'heure actuelle, aucun traitement curatif.

Cette liste, qui n'est pas exhaustive, explique que le diagnostic initial peut parfois rester en suspens et ne peut être définitivement retenu ou exclu que sur base de l'évolution clinique (nouvelle poussée) et radiologique (nouvelles lésions en IRM) dans les mois et les années qui suivent.

Question 6.

Quels sont les facteurs génétiques et environnementaux qui augmentent la susceptibilité de déclencher la maladie ?



Les causes de la SEP ne sont pas encore connues. Il est probable que la maladie ne se développe que lorsque plusieurs conditions sont réunies simultanément. Il existe des facteurs génétiques de susceptibilité et de gravité, et des facteurs provenant de l'environnement, qui interagissent avec les facteurs génétiques.

1. Les facteurs génétiques de susceptibilité

Grâce à l'étude du **génom**e humain* dans sa totalité, on a observé que certains **gènes*** (fragments de chromosome) ou certaines variantes normales de ces gènes (« allèles ») sont sur-représentés chez les patients SEP par rapport à une population contrôle. Le gène le plus sur-représenté fait partie du **système majeur d'histocompatibilité*** qui permet aux lymphocytes de coopérer entre eux et qui est à l'origine du rejet des greffes lorsqu'il y a discordance entre le greffon et l'hôte.

Le fait d'être porteur du gène **HLA-DRB1*15** augmente le risque relatif de développer une SEP par un facteur 3.

Dans la population caucasienne, ce gène est présent chez environ 50 % des patients atteints de SEP, et seulement chez 13 % de la population normale. Il code pour une protéine permettant l'activation des lymphocytes T. Il n'est donc ni une condition nécessaire, ni une condition suffisante pour développer une SEP. Plus de 200 autres gènes de susceptibilité ont été détectés avec des risques relatifs faibles, inférieurs à 1,3.

Ces gènes sont, dans leur immense majorité, en relation avec le système immunitaire, ce qui est une preuve indirecte du **rôle primordial de ce système** dans les mécanismes de la maladie.

Certains d'entre eux sont communs avec d'autres maladies inflammatoires spécifiques d'organes, telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Crohn, le psoriasis et le diabète de l'enfant.

Certains patients sont d'ailleurs porteurs d'une SEP et d'une autre de ces maladies, ou bien ces maladies sont présentes dans la famille proche du patient SEP.

Pour ajouter à la complexité du système, il a été montré aussi que certains gènes du système majeur d'histocompatibilité étaient sous-représentés chez les personnes SEP et que leur présence avait donc un rôle protecteur vis-à-vis de la maladie. Par exemple, le gène HLA-A*02:01 diminue le risque de développer une SEP de 33 %.

Si l'on ne peut pas, à proprement parler, dire que la SEP est une maladie héréditaire, 10 % des patients SEP ont un autre membre de leur famille également atteint.

Le risque individuel est donc plus élevé si un des deux parents, ou un frère ou une sœur, est touché par cette maladie. Par rapport au risque de 0,12 % pour l'ensemble de la population belge, les frères et sœurs d'un patient SEP ont 3 à 4 % de risque de développer eux-mêmes la maladie.

Pour chacun des enfants d'un patient SEP, ce risque est de 2,5 %. Si un jumeau homozygote (« vrais jumeaux ») souffre d'une SEP, son jumeau a un risque de 14 à 25 % d'en souffrir aussi, alors que pour les « faux jumeaux », le risque est le même qu'entre frères et sœurs.

La concordance chez les vrais jumeaux est plus élevée dans les régions où la maladie est plus fréquente, plus faible dans les régions où elle est plus rare. Cette étude sur les jumeaux prouve qu'il y a en effet un **facteur héréditaire** dans la SEP mais confirme par ailleurs le rôle important de l'**environnement** dans l'origine de la maladie.

Si la SEP était une maladie purement génétique, le taux de concordance chez les vrais jumeaux serait de 100%.

2. Les facteurs génétiques de gravité

Il s'agit d'un domaine nouveau et encore peu exploré dans la SEP, à savoir rechercher des gènes qui seraient liés non au risque de débiter une SEP, mais au risque de développer une forme grave de SEP.

La principale étude à ce sujet a été publiée en 2023 et repose sur des données cliniques provenant de plus de 22000 patients du monde entier.

Les auteurs ont identifiés des allèles dans deux

gènes différents, l'un prédisant des difficultés à la marche 3,5 ans plus tôt qu'en son absence, l'autre ayant un rôle protecteur de la réserve cognitive cérébrale.

Ces deux gènes sont tout à fait différents des gènes de susceptibilité à développer la maladie, ne sont pas liés au fonctionnement du système immunitaire mais sont exprimés dans le SNC.

Ces résultats doivent être confirmés et amplifiés.

3. Les facteurs environnementaux de susceptibilité

3.1 Le virus Epstein-Barr (EBV)

Le virus EBV fait partie de la famille des virus Herpès (herpès buccal, herpès génital, varicelle, zona,...).

Il est transmis par des gouttelettes de salive. En règle générale, l'infection est asymptomatique. Dans de rares cas, la primo-infection se manifeste par une mononucléose infectieuse caractérisée par de la fièvre, une angine virale, un gonflement des ganglions.

Les personnes qui font une mononucléose infectieuse ont 3 fois plus de risque de développer plus tard la SEP.

À l'âge adulte, 95 % de la population ont des anticorps contre l'EBV, alors que c'est le cas chez quasiment 100 % des personnes SEP.

Un type particulier d'anticorps, appelé anti-EBNA (Epstein-Barr Nuclear Antigen), est présent à une concentration plus élevée chez les patients SEP et cette concentration élevée pourrait être corrélée avec des lésions actives plus nombreuses en IRM cérébrale.

Chez toutes les personnes infectées par le virus EBV (SEP ou non), celui-ci persiste indéfiniment dans l'organisme tout comme les autres virus herpès. L'EBV a un **tropisme*** pour les lymphocytes B et c'est dans ces lymphocytes qu'il devient latent. La présence du virus ou de protéines virales dans les lymphocytes présents dans le cerveau de personnes SEP est controversée, certaines études affirmant cette présence et d'autres soutenant au contraire qu'il n'y est que rarement observé et qu'il ne contribue pas directement aux lésions cérébrales démyélinisantes.

Début 2022, une étude d'une ampleur inégalée a été publiée par l'équipe du Professeur Alberto Ascherio, spécialiste internationalement reconnu de l'épidémiologie de la SEP.

Elle a été réalisée sur 20 ans (1993-2013) à partir d'échantillons sanguins obtenus chez 10 millions de jeunes adultes travaillant dans les forces militaires américaines. Ces personnes ont une prise de sang tous les 2 ans pour rechercher une infection par le virus HIV (virus du sida).

Le surplus d'échantillons sanguins est conservé dans une bio-banque qui compte plus de 62 millions d'échantillons. La population militaire ainsi analysée consistait en 67 % d'hommes et 33 % de femmes, et 78 % avaient moins de 26 ans. Il n'y avait que 5,3 % d'individus négatifs pour les anticorps anti-EBV lors du premier prélèvement sanguin.

Une SEP a été détectée chez 955 personnes, et pour 801 d'entre elles, on disposait d'échantillons sanguins prélevés avant le début de la maladie. Parmi ces 801 patients, 35 n'avaient pas d'anticorps anti-EBV dans leur premier échantillon sanguin ; 34 se sont positivés dans le deuxième ou troisième échantillon **avant** de débiter leur SEP.

Le début de celle-ci a été calculé comme survenant en moyenne 7,5 ans après l'apparition des anticorps anti-EBV dans le sang, dans un intervalle compris entre 2 à 15 ans.

Par comparaison avec des contrôles qui sont toujours restés séronégatifs, le risque de développer une SEP après apparition des anticorps anti-EBV était multiplié par 32.

De plus, cette étude a montré que les taux de neurofilaments sanguins augmentaient déjà dans l'intervalle de temps séparant la séroconversion et l'apparition des premiers signes cliniques, JAMAIS avant l'apparition des anticorps anti-EBV.

L'augmentation du taux de ces neurofilaments est une preuve que la maladie est présente et s'installe à bas bruit. Un seul patient parmi les 801 avec SEP est resté séronégatif pour EBV (sans anticorps détectables).

Par sécurité, une comparaison a été faite entre le cytomegalovirus et l'EBV. Le cytomegalovirus est lui aussi transmis par des gouttelettes de salive. Il n'y avait aucune augmentation du risque de SEP chez les personnes qui devenaient positives pour les anticorps anti-cytomegalovirus, au contraire de ce qui a donc été observé pour le virus EBV.

Une infection par le virus EBV est donc un facteur majeur, nécessaire mais non suffisant, dans le risque de développer une SEP, beaucoup plus important que les autres facteurs décrits ci-dessous. Par contre, nous ne connaissons pas encore le(s) mécanisme(s) par lequel le virus EBV, devenu latent dans les lymphocytes B des personnes génétiquement susceptibles, provoque la maladie.

Comment la présence latente de ce virus désorganise-t-elle le système immunitaire et provoque-t-elle une auto-immunité contre des antigènes du cerveau et de la myéline? Nous savons que nos traitements actuels détruisent ou empêchent la prolifération des lymphocytes B contenant ce virus latent avec une efficacité partielle sur l'évolution de la maladie mais il reste beaucoup à faire pour déterminer le rôle exact du virus EBV.

3.2 La vitamine D et la vitamine B12

Des études épidémiologiques ont montré aussi bien en Tasmanie qu'en Norvège que les enfants et adolescents ayant des activités physiques à l'extérieur ont moins de risque de développer la SEP à l'âge adulte. L'exposition au soleil entraîne grâce aux rayons UV sur la peau une synthèse plus importante de vitamine D et un taux plus élevé de vitamine D dans le sang.

Cette dernière est très peu présente dans notre alimentation. De nombreuses études ont montré une corrélation entre un taux de vitamine D insuffisant ou même carencé et un risque accru de développer la maladie.

Grâce aux registres scandinaves des personnes atteintes de SEP, on a pu montrer aussi que des nouveau-nés ayant un taux faible de vitamine D présentaient un risque deux fois plus important de développer une SEP à l'âge adulte par rapport à ceux ayant un taux normal.

De même, une étude finlandaise portant sur une cohorte maternelle a montré qu'une carence en vitamine D durant le premier trimestre de la grossesse avait comme conséquence le doublement du risque relatif de développer une SEP chez les enfants à l'âge adulte par rapport aux femmes enceintes non carencées.

La conclusion pratique est, dès lors, qu'il faut éviter chez toute femme enceinte et chez les enfants de patients atteints de SEP une insuffisance ou une carence en vitamine D.

Des études françaises ont porté sur la comparaison entre la prévalence de la maladie et l'irradiation solaire moyenne dans les différentes régions de France.

La prévalence de la maladie est plus élevée dans le Nord et dans l'Est de la France (100 à 120 patients/100.000 habitants) que sur la façade atlantique ou sur le pourtour méditerranéen (50/100.000).

Cette prévalence est corrélée significativement avec les taux moyens de vitamine D chez les habitants de ces régions et avec l'irradiation solaire moyenne et le taux d'ensoleillement relevés par les statistiques météorologiques.

Le rôle de l'ensoleillement et secondairement du taux de vitamine D peut donc expliquer en partie le gradient Nord-Sud de la prévalence de la maladie observée dans l'hémisphère Nord et le gradient Sud-Nord observé dans l'hémisphère Sud.

La vitamine D a de nombreuses fonctions et ne joue pas uniquement **un rôle important dans le métabolisme du calcium**.

Elle a aussi un rôle immunorégulateur comme on a pu le montrer dans l'encéphalite auto-immune expérimentale. La question de savoir s'il faut supplémenter en vitamine D les personnes déjà atteintes de SEP reste ouverte mais le principe de précaution voudrait qu'à tout le moins, les patients SEP ne soient pas en déficience ou en carence en vitamine D.

La vitamine B12 est résorbée par un mécanisme spécial au niveau de l'estomac et est surtout abondante dans la viande. En cas de maladie gastrique et atrophie de la muqueuse de l'estomac (qui peut être aussi d'origine auto-immune), il peut y avoir un déficit de résorption de vitamine B12. Lorsque le déficit en vitamine B12 est important et prolongé, on peut voir apparaître les symptômes d'une « neuro-anémie ». L'anémie consiste en une diminution du nombre de globules rouges dont le volume est cependant plus important que normalement, et en une chute du taux total d'hémoglobine.

3.3 Le tabagisme

Le tabagisme actif chez l'adolescent et le jeune adulte est un facteur de risque de développer une SEP, ce risque étant multiplié par un facteur de 1,4 à 2,0 selon les études. La durée de consommation de tabac et son importance en nombre de cigarettes fumées par jour augmentent le risque.

Le tabagisme passif est aussi un facteur de risque de l'ordre de 1,3.

Dans une étude suédoise utilisant le registre national des patients atteints de SEP, on a pu montrer une sur-représentation des fumeurs chez les patients SEP par rapport au groupe contrôle, de l'ordre de 20%. Cette sur-représentation atteint 40 % chez les patients HLA-DRBI*15 positifs et qui ne possèdent pas

La symptomatologie neurologique de la déficience en vitamine B12 est consécutive à une mauvaise synthèse des gaines de myéline principalement au niveau de la moelle épinière.

Il en résulte des troubles sensitifs et moteurs particulièrement dans les membres inférieurs qui ressemblent à ce que des plaques de SEP dans la moelle épinière peuvent provoquer.

Ceci montre que la vitamine B12 est nécessaire à la fabrication et au bon fonctionnement des gaines de myéline.

Il est donc important que le taux de vitamine B12 soit toujours satisfaisant chez les personnes atteintes de SEP afin de ne pas ajouter un mécanisme de déficience vitaminique à la pathologie inflammatoire de la SEP. Il faut insister sur le fait que les végétariens stricts doivent prendre des suppléments de vitamine B12 sous peine d'être en déficit chronique de cette vitamine.

le gène protecteur HLA-A*02. Ceci démontre une interaction entre les facteurs génétiques et les facteurs d'environnement. La lutte contre le tabagisme des jeunes est un facteur important de prévention de la maladie.

Chez les patients SEP qui continuent de fumer, on a pu montrer qu'une deuxième poussée survenait plus rapidement après le premier épisode que chez les non-fumeurs, que le nombre total de lésions en IRM était en moyenne plus élevé, et que le passage vers la forme secondaire progressive se faisait environ 10 ans plus tôt que chez les non-fumeurs. L'arrêt du tabagisme lors du diagnostic est donc le premier traitement « neuroprotecteur » dans la SEP.

3.4 Le rôle des infections et des vaccinations

Certaines infections peuvent déclencher des symptômes proches de ceux de la SEP. Un virus ou un parasite **neurotrophe*** peut infecter directement le cerveau : il s'agit d'une encéphalite primaire, par exemple provoquée par le virus de l'herpès ou par *Borrelia* dans la maladie de Lyme.

Dans de très rares cas, des symptômes apparaissent sans que l'agent infectieux soit présent dans le cerveau, parce que le système immunitaire réagit anormalement à une infection, ce qui provoque une maladie auto-immune par laquelle le corps détruit ses propres tissus.

Il s'agit toujours d'un épisode unique qui peut être observé à tout âge (« encéphalomyélite aiguë démyélinisante post-infectieuse »).

Jusqu'à présent, il n'y a aucune preuve que certains virus particuliers soient capables de déclencher par leur seule présence une maladie chronique comme la SEP.

La fièvre qui accompagne une maladie infectieuse, peut provoquer une augmentation des troubles pré-existants chez une personne atteinte de SEP.

Par définition, il ne s'agit pas d'une poussée, mais de l'aggravation d'un bloc de conduction nerveuse au niveau des plaques démyélinisées. Par contre, le risque de poussée est 3 à 5 fois plus important chez un patient SEP présentant une infection virale, surtout des voies respiratoires supérieures,

dans les 6 à 8 semaines entourant l'épisode infectieux. On interprète cette observation par le fait que l'ensemble du système immunitaire est réactivé par l'agent infectieux, et en particulier, la fraction auto-immune de celui-ci.

La plupart des vaccins ne présente aucun risque chez les patients SEP. Ils peuvent être un peu moins efficaces chez les patients sous certains traitements immunomodulateurs (Gilenya, Ocrevus, Kesimpta, Lemtrada...).

Les seules exceptions sont les vaccins à base de virus vivants atténués, en particulier contre la fièvre jaune : ils peuvent être à l'origine de poussées de la maladie et ne peuvent pas être administrés durant les traitements cités ci-dessus.

3.5 La surcharge pondérale et l'obésité

Elle pourrait être un facteur de risque supplémentaire de développer une SEP chez les adolescent(e)s. Cependant, ces personnes ont moins d'activités physiques au grand air, des taux de vitamine D plus bas, éventuellement

un tabagisme associé...ce qui fait cumuler des facteurs de risque liés au style de vie. Le rôle éventuel du microbiote (l'ensemble des microbes qui colonisent les intestins) est discuté dans la question suivante.

3.6 L'exposition aux solvants organiques

Les solvants organiques sont des produits liquides utilisés pour dissoudre des matériaux solides. Ils sont présents dans les peintures, les vernis, les produits de nettoyage à sec, les produits adhésifs et les cosmétiques. Ils peuvent être inhalés ou résorbés par contact avec la peau.

Une exposition chronique à ces produits pourrait augmenter le risque de développer une SEP par un facteur de 1,5.

Cependant, une étude récente a montré que le risque était bien plus considérable lorsqu'il y

avait simultanément exposition à ces solvants organiques, tabagisme, présence du gène de susceptibilité HLA-DRB1*15 et absence du gène de résistance HLA-A*02.

Ce « cocktail » augmentait en effet le risque de développer une SEP par un facteur 30 dans une étude suédoise publiée en 2018.

Une méta-analyse récente a confirmé cette légère association (risque augmenté par un facteur de 1,44), aggravée par le tabagisme et les mêmes marqueurs génétiques.

3.7 Le rôle du stress et des traumatismes

Le rôle que jouent le stress et les traumatismes n'est en général pas démontré ni considéré. Il est en effet difficile d'évaluer leur influence puisque le stress fait partie intégrante de la vie de chaque individu.

Un traumatisme physique ne pourrait être à l'origine d'une poussée que si il y a une relation dans le temps et dans l'espace très étroite (par exemple, traumatisme sur la colonne vertébrale et poussée médullaire au même niveau dans les quelques jours qui suivent).

Question 7.

**De plus en plus,
on dit que les intestins
jouent un rôle dans l'immunité.**

On parle de perméabilité intestinale.

Y a-t-il un lien avec la SEP ?



Le microbiote intestinal, autrefois appelé flore intestinale, est l'ensemble des micro-organismes présents dans le tractus digestif humain.

Chaque personne possède son propre microbiote (assez stable chez le sujet sain) avec un noyau commun à tous les êtres humains et de multiples variétés associées.

Ces micro-organismes sont divisés en 3 grandes catégories : les archées, les bactéries et les champignons microscopiques.

- Les archées ressemblent à des bactéries mais ont des propriétés génétiques et biochimiques complètement différentes. Aucune d'entre elles ne s'est révélée source de maladies chez l'homme.
- Les bactéries représentent 95 % du microbiote ; il en existe plusieurs centaines d'espèces, voire des milliers, mais une centaine semble être commune à tous les êtres humains. Elles sont divisées en 5 catégories : les *Firmicutes* (plus de 200 souches dont *Clostridium* et *Lactobacillus*), les *Bactéroïdes*, les *Actinobactéries* (dont des souches de *Bifidobacterium*), les *Protéobactéries* (dont les très connues *Escherichia coli*) et les *Verrucomicrobes*, (dont la souche *Akkermansia muciniphila*).
- Les champignons actuellement connus du microbiote intestinal comprennent des membres de la famille des *Candida*, *Aspergillus*, *Penicillium*...

L'estomac et l'œsophage sont relativement stériles à cause de leur pH acide. Le duodénum, le jéjunum, l'iléon et surtout le colon dans sa partie terminale contiennent de plus en plus de bactéries : 1 g de selles contient 10 à 100 milliards de bactéries vivantes ou mortes. Au total, on pense que le poids total des bactéries du microbiote intestinal est de 1 kg (!) et que le nombre total des bactéries intestinales est de 40.000 milliards, soit un nombre similaire à celui de toutes les cellules d'un corps humain !

Toutes ces bactéries ne sont pas encore connues et elles sont très difficiles à cultiver en laboratoire. Leur détection se fait surtout par les analyses génétiques de l'ensemble des ADN ou des ARN présents dans les selles (le microbiome).

Il existe d'autres microbiotes chez l'être humain mais beaucoup moins « riches » : le microbiote cutané (l'ensemble des microorganismes vivants sur notre peau), le microbiote des voies respiratoires supérieures (cavités buccale, nasale, sinusale, pharynx), le microbiote urinaire (voies urinaires et vessie)...

Le rôle du microbiote intestinal est irremplaçable. Il permet la digestion des fibres alimentaires et de sucres complexes (polysaccharides) que les cellules humaines ne pourraient pas réaliser car elles ne possèdent pas les enzymes nécessaires.

Le microbiote produit aussi des acides aminés essentiels, des vitamines, des acides gras à courte chaîne, et influence le stockage des graisses.

En cas de changement dans la composition des populations bactériennes de l'intestin, on parlera de **dysbiose**.

Un microbiote altéré peut être associé à des maladies telles que le diabète de type II ou l'obésité. Il pourrait être aussi associé à des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le développement d'allergie ou du cancer colorectal.

Le microbiote intestinal est en constante interaction avec le système immunitaire car environ 100 milliards de lymphocytes sont localisés dans la paroi intestinale tout au long du tube digestif (soit environ le quart de notre système immunitaire !).

Ce tube digestif représente un océan de « corps étrangers » pour le corps humain, constitués par les aliments, leurs produits de dégradation et le microbiote proprement dit. Une surveillance immunitaire du tractus intestinal est donc de la plus haute importance.

On sait par exemple que certaines bactéries filamenteuses activent les lymphocytes T17 qui sont pro-inflammatoires et potentiellement auto-immuns, tandis que des souches de *Bacteroides fragilis* et de *Clostridium* provoquent la différenciation des lymphocytes T régulateurs qui sont anti-inflammatoires.

Des études épidémiologiques ont montré que la surcharge pondérale chez l'enfant et le pré-adolescent est un facteur de susceptibilité à développer une SEP.

Cette observation d'une relation possible entre l'obésité et le déclenchement d'une SEP peut dès lors indiquer qu'un dysfonctionnement du microbiote intestinal (dysbiose) soit à l'origine de cette susceptibilité.

Par ailleurs, nous savons que toute stimulation du système immunitaire conduit à la prolifération de lymphocytes activés, cette activation étant une condition nécessaire pour que des lymphocytes puissent traverser la barrière hémato-encéphalique et donc pénétrer dans le cerveau (et dans des conditions normales, y assurer sa surveillance).

Dans la SEP, beaucoup d'études sur le microbiote ont déjà été réalisées avec des résultats parfois divergents. Globalement cependant, le consensus est que les espèces microbiennes appartenant à la classe des *Firmicutes* et des *Bactéroïdes* sont diminuées, tandis que celles d'*Akkermansia* et de *Streptococcus* sont augmentées.

Il y a aussi une diminution du microbiote produisant les acides gras à courtes chaînes dans la SEP, et donc un manque relatif de ceux-ci pourrait jouer un rôle dans le déclenchement de la maladie.

Mais nous en sommes encore au stade des études exploratoires. Pour ne donner qu'un seul exemple, citons une étude du Centre de Melsbroeck publié en 2023 : chez 95 patients suivis en moyenne pendant 4,4 ans, 39 s'étaient aggravés et 43,6 % d'entre eux avaient en début d'études des selles positives pour *Bactéroïdes 2* ; 56 étaient restés stables et seulement 16 % étaient porteurs de cette bactérie. Donc la présence de *Bactéroïdes 2* est liée statistiquement à un moins bon pronostic...

C'est donc via le système immunitaire que le microbiote intestinal peut jouer un rôle de co-déclencheur ou d'aggravation de la SEP (tout comme le tabagisme...).

L'espoir est de découvrir une ou plusieurs bactéries intestinales particulièrement néfastes chez les patients SEP afin de les détecter dans un but pronostique au niveau individuel, et de les éliminer du microbiote par des moyens diététiques ou médicamenteux.

A l'heure actuelle, il faut s'en tenir aux conseils diététiques généraux et à un régime équilibré, et poursuivre si c'est le cas son traitement immunomodulateur.



Question 8.

On connaît bien les symptômes principaux de la SEP mais moins bien les symptômes plus discrets ou moins visibles.

Quels sont-ils ?



Les symptômes les plus visibles de la SEP concernent les troubles de la marche et de l'équilibre. Cependant, même ces symptômes peuvent être discrets ou relativement cachés en début de maladie, et n'apparaître qu'après un effort physique plus ou moins prolongé.

C'est ainsi qu'une personne SEP peut marcher normalement sur quelques dizaines ou centaines de mètres, voire plusieurs kilomètres, puis remarquer l'apparition progressive d'un frottement du pied, une lourdeur d'une jambe, une faiblesse des releveurs du pied et un trébuchage plus fréquent.

De même, à l'effort, un trouble de l'équilibre peut s'accroître et la marche devenir plus déséquilibrée et instable. La coordination d'une jambe peut aussi être diminuée à l'effort et le patient doit garder un contrôle visuel sur ses pieds pour les placer au bon endroit.

Toujours à l'effort, même réduit, peuvent apparaître des fourmillements dans les pieds remontant dans les jambes. Ces fourmillements parfois n'apparaissent qu'à l'arrêt de l'effort.

Dans tous les cas ces symptômes moteurs ou sensitifs disparaissent après une période de repos relativement courte, le plus souvent en position assise.

Les mécanismes de ces phénomènes relèvent de ce que l'on a appelé une « **claudication médullaire** », c'est-à-dire d'un ralentissement et d'un blocage progressif des impulsions nerveuses au niveau de la moelle épinière en fonction de la demande énergétique.

Un autre symptôme caché est la présence de **douleurs** chez environ 50 % des patients.

Ces douleurs dites neuropathiques font l'objet de la question n°9.

Les **troubles sphinctériens** sont aussi peu remarqués par l'entourage et beaucoup mieux perçus par la personne elle-même.

Il s'agit le plus souvent de besoins urinaires urgents nécessitant de se rendre aux toilettes très rapidement et souvent plus fréquemment. Ces mictions impérieuses peuvent être dès lors à l'origine d'incontinences d'urgence. Elles proviennent d'une **hyper-réactivité** du muscle de la vessie appelé détroisor.

La vessie peut aussi ne pas se vider complètement au moment de la miction et en cas de résidus importants, des infections urinaires surviennent régulièrement.

Le volume maximal toléré d'un résidu urinaire après miction est de 100 ml.

Un autre phénomène peut apparaître, c'est le **manque de synergie** entre la contraction du détrusor et le relâchement des sphincters de la vessie. Il en résulte un paradoxe, à savoir un besoin urinaire urgent mais une difficulté d'initier la miction lorsque l'on se présente aux toilettes. Les conséquences des troubles de la vessie peuvent être importantes avec infections remontant jusqu'aux reins et septicémie.

La personne doit vivre avec une vessie qui ne se remplit pas complètement et qui ne se vide pas complètement. L'avis d'un urologue est souvent déterminant. À noter que les mêmes symptômes d'urgences et éventuellement d'incontinences peuvent être présents au niveau du sphincter anal.

Un autre symptôme caché est un trouble de l'**érection** chez le patient masculin atteint de SEP suite à la présence de lésions médullaires. Ces troubles de l'érection sont souvent associés aux troubles vésicaux.

Chez la femme, une diminution de la **sensibilité du périnée** et une diminution des sécrétions vaginales peuvent rendre l'acte sexuel douloureux et empêcher l'orgasme. La crainte de problèmes urinaires concomitants à l'acte sexuel peut aggraver l'inhibition de celui-ci.

Mais les troubles les plus fréquents tout en restant cachés et difficiles à détecter ou à mesurer même par la personne SEP concernent **les troubles cognitifs, la fatigue et les changements de caractère.**

Les troubles cognitifs perturbent la **mémoire visuelle** et la **mémoire verbale** (l'information apportée par le langage via les voies auditives) pour les faits récents, les troubles d'apprentissage, la flexibilité mentale qui permet le passage fluide d'une activité à une autre, et la rapidité d'exécution des tâches cognitives.

Ces troubles s'installent souvent insidieusement et la personne peut ne pas s'en rendre compte avant plusieurs années, quand elle sera mise en difficulté dans son activité professionnelle ou simplement dans la gestion de son ménage.

Ces troubles cognitifs sont relativement corrélés au **nombre de lésions de la substance blanche cérébrale** et en particulier des lésions frontales. Ils sont encore mieux corrélés avec **l'atrophie du thalamus** qui est un centre de relais important et qui est impliqué dans l'activation générale du cerveau.

De même, l'atrophie du **corps calleux** joue un rôle important dans ces troubles cognitifs, car il contient toutes les fibres nerveuses connectant l'hémisphère droit à l'hémisphère gauche et inversement. Les plaques de démyélinisation provoquent donc des déconnexions et des dysconnexions entre les différentes zones du cerveau puisqu'au niveau de ces plaques, la vitesse de l'influx nerveux est fortement réduite et le nombre de fibres nerveuses peut être diminué par **transection*** et dégénérescence secondaire.

Plus que le nombre total de plaques, il semble que la localisation de certaines d'entre elles joue un rôle important dans ce que l'on appelle la **connectivité cérébrale**.

On peut comparer tous les faisceaux nerveux des hémisphères cérébraux à des voies aériennes avec leur « hubs » et leurs dispersions secondaires. Les plaques localisées dans des zones hautement connectées auront des conséquences néfastes plus marquées sur les capacités de fonctionnement du cerveau. Il s'agit d'un champ de recherche important qui va au-delà de la SEP et qui s'intéresse au « connectome », c'est-à-dire l'étude des connexions entre les différentes régions cérébrales.

Un autre symptôme caché de la maladie est la **fatigue**.

Il faut ici distinguer entre **fatigue primaire** due directement à la maladie, et **fatigue secondaire** consécutive à des troubles du sommeil, à la prise de médicaments anti-douleur, à une démusclature ou à une inactivité prolongée.

La fatigue primaire due directement à la maladie survient souvent par à-coups, et est comparée à une lassitude extrême.

Elle consiste en une perte de l'énergie physique et/ou mentale nécessaire pour réaliser les activités habituelles souhaitées. Dans cette fatigue primaire, là aussi, l'atrophie du corps calleux pourrait jouer un rôle important.

Les changements de caractère sont aussi fréquents dans la maladie même s'ils peuvent passer inaperçus initialement. Il s'agira surtout d'une impulsivité excessive et d'un manque de contrôle de ses émotions.

Ces troubles proviennent de lésions situées dans le lobe frontal et d'une perturbation des mécanismes auto-inhibiteurs de l'émotivité.

Il en résulte souvent des comportements de type « soupe au lait » que le patient se reproche ensuite, et qui peuvent altérer une relation familiale, amicale ou professionnelle.

Ces fluctuations brutales de l'humeur sont lourdes à supporter par l'entourage le plus proche qui en est la première victime.

Encore une fois, expliquer ces réactions extrêmes par la présence de plaques frontales, introduire un peu d'autodérision, cultiver l'humour, déculpabiliser... sont les meilleurs moyens de supporter ces réactions inconfortables. La souffrance du (de la) partenaire et de l'aidant proche doit être aussi prise en considération.

A l'inverse, et plus rarement, une autre facette du syndrome frontal est caractérisée par une **apathie**, une **euphorie** relative et un détachement émotionnel incompréhensible pour l'entourage.

A côté des antidépresseurs, des régulateurs de l'humeur, du soutien psychologique et des techniques de relaxation et de « mindfulness », le meilleur traitement est préventif et consiste à freiner au maximum l'accumulation de lésions cérébrales avant qu'un seuil critique ne soit atteint et que ces symptômes deviennent évidents. Les troubles spécifiquement psychiatriques sont discutés en réponse à la question 12 (voir p.45).

Question 9.

Qu'est-ce qu'une douleur neuropathique ?

Comment la traiter ?

Que faire si la douleur résiste au traitement ?



On distingue habituellement **deux types de douleur**, la douleur inflammatoire et la douleur neuropathique.

La douleur inflammatoire représente la réponse tout à fait adaptée du système de perception de la douleur lorsqu'il fonctionne normalement et qu'il est soumis à un stimulus douloureux prolongé. On y retrouve les douleurs ostéo-articulaires, souvent localisées et augmentées de manière mécanique par un mouvement ou une position, viscérales, musculaires ou les douleurs cutanées occasionnées par un traumatisme ou par une brûlure.

À l'opposé, **la douleur neuropathique** est la conséquence d'un dysfonctionnement ou d'une lésion structurale du système nerveux lui-même, que ce soit dans sa partie périphérique (douleurs post-zona par exemple) ou dans sa partie centrale (douleurs post-thrombose cérébrale par exemple ou sur plaques de SEP).

Elle est présente chez 50 % des patients SEP environ et peut être **spontanée** en dehors de toute stimulation. C'est le cas par exemple de la névralgie du trijumeau résultant de la présence d'une plaque dans les faisceaux nerveux intracérébraux connectés au noyau sensitif de ce nerf. Elle peut être aussi **provoquée** par une stimulation qui ne devrait produire qu'une sensation douloureuse minimale (il s'agit alors d'une **hyperalgésie**) ou par une stimulation normalement non douloureuse, comme un effleurement (on parle alors d'**allodynie**).

Les caractéristiques d'une douleur neuropathique sont souvent décrites comme une brûlure, sensation de froid douloureux, striction ou garrot, décharges électriques possibles, fourmillements, piqûres d'ortie, diminution de la sensibilité à la piqûre ou au contraire hypersensibilité à la piqûre.

L'extrême en est **l'anesthésie douloureuse**, c'est-à-dire une douleur ressentie dans une zone où la sensibilité a été perdue.

Les mécanismes qui sont à la base de douleurs chroniques consécutives à une lésion du SNC comme dans la SEP, sont encore mal connus.

Il y a cependant toujours une atteinte des voies nerveuses avec **déficit thermo-algique***.

Cette atteinte peut provoquer une hypersensibilité des récepteurs à la douleur ainsi qu'une désinhibition des fibres nerveuses qui déchargent spontanément.

Les voies nerveuses thermo-algiques sont présentes tout au long de la moelle épinière, dans le thalamus, et les projections du thalamus vers le cortex cérébral.

Le traitement de ces douleurs neuropathiques est difficile. Les médicaments antalgiques habituels n'ont pas une grande efficacité. En pratique, on utilise essentiellement des médicaments de **type anti-épileptique**.

Il s'agira de la carbamazépine (Tégréto), Gabapentine (Neurontin), Prégabaline (Lyrica). Le clonazépam (Rivotril) est aussi utilisé mais induit une forte somnolence.

D'anciens **antidépresseurs** tels que l'Amitryptiline (Tryptizol, Redomex) ou la Duloxétine (Cymbalta) ont aussi un rôle dans le traitement des douleurs neuropathiques. Le but est de les atténuer.

Nos médications sont plus actives contre les décharges douloureuses que contre le fond chronique de type brûlure.

On a longtemps pensé que les **opiacés** étaient inefficaces dans le traitement des douleurs neuropathiques. Des études plus récentes ont montré que ces substances pouvaient avoir une action réellement bénéfique mais que la variabilité entre individus était considérable, certains patients étant soulagés et d'autres non.

En général cependant, le traitement des douleurs neuropathiques par les opiacés nécessite une posologie nettement plus élevée que pour les douleurs inflammatoires.

Outre les douleurs inflammatoires et neuropathiques, on doit aussi considérer les douleurs secondaires à l'hypertonie musculaire appelée **spasticité**.

Une atteinte de la voie motrice dite pyramidale située entre les neurones moteurs du cortex cérébral et le **motoneurone*** de la moelle épinière provoque non seulement une faiblesse des muscles impliqués mais aussi une raideur spastique qui peut être douloureuse.

Il s'agit d'une sensation de crampe latente, de contracture, de garrot, qui peut se transformer en spasmes intermittents mais brefs, comparables à des tremblements (clonus).

Ou l'impression persistante d'avoir couru sur une longue distance les jours précédents...

Cette spasticité est parfois utile pour compenser la faiblesse musculaire et tenir debout.

Mais elle s'aggrave sous l'effet du stress, du froid, de l'humidité... Quand elle est excessive et douloureuse, elle est traitée essentiellement par la prise orale de Baclofen.

Dans les situations les plus graves, il est parfois nécessaire de placer une pompe intra-thécale (dont le cathéter est directement inséré dans le LCR autour de la moelle épinière) pour y infuser le Baclofen localement en continu.

Un tel traitement permet d'assouplir les membres inférieurs, de faciliter le nursing et d'éviter les escarres. Les muscles de la vessie (sphincters et detrusor) peuvent aussi présenter une spasticité semblable qui est traitable par des injections de Botox répétées à intervalle régulier.

En pratique, chez le patient SEP, il faut d'abord distinguer les douleurs neuropathiques des autres douleurs de type inflammatoire, telles que tendinites (épicondylite, trochantérite...), douleurs arthrosiques (région lombaire, hanche, genou...), douleurs de périarthrite de l'épaule...

Il faut aussi détecter les douleurs dues à une spasticité, qui nécessitent un traitement spécifique.

En cas de douleurs résistantes à tout traitement médicamenteux classique, il est nécessaire de s'adresser à un centre d'algologie spécialisé.

On pourra y discuter de l'intérêt d'utiliser des dérivés cannabinoïdes (Sativex), de réaliser des stimulations percutanées ou intra-rachidiennes ou intra-cérébrales sur le cortex par des électrodes implantées localement.



Question 10.

**Pourquoi faut-il
impérativement
combattre la fièvre ?**



Les fibres nerveuses qui ont perdu leur gaine de myéline dans les zones de démyélinisation (plaques) voient leur vitesse de conduction de l'influx nerveux très fortement diminuée, de 90 % environ, par rapport aux fibres nerveuses normalement myélinisées.

La gaine de myéline joue un **rôle d'isolant thermique** : lorsque la température du corps augmente même de quelques dixièmes de degré, la vitesse de conduction nerveuse est encore plus fortement ralentie dans les fibres nerveuses démyélinisées.

Ceci explique la réapparition d'anciens symptômes ou l'aggravation des symptômes existants pendant toute la durée de l'augmentation de la température corporelle.

Celle-ci peut être augmentée par un simple effort physique, l'ingestion de boissons très chaudes, un bain de soleil, et la fièvre en cas d'infection.

Cette réapparition ou augmentation des symptômes **n'est pas** une poussée et la définition d'une poussée exclut le fait d'avoir une température corporelle élevée et donc de la fièvre.

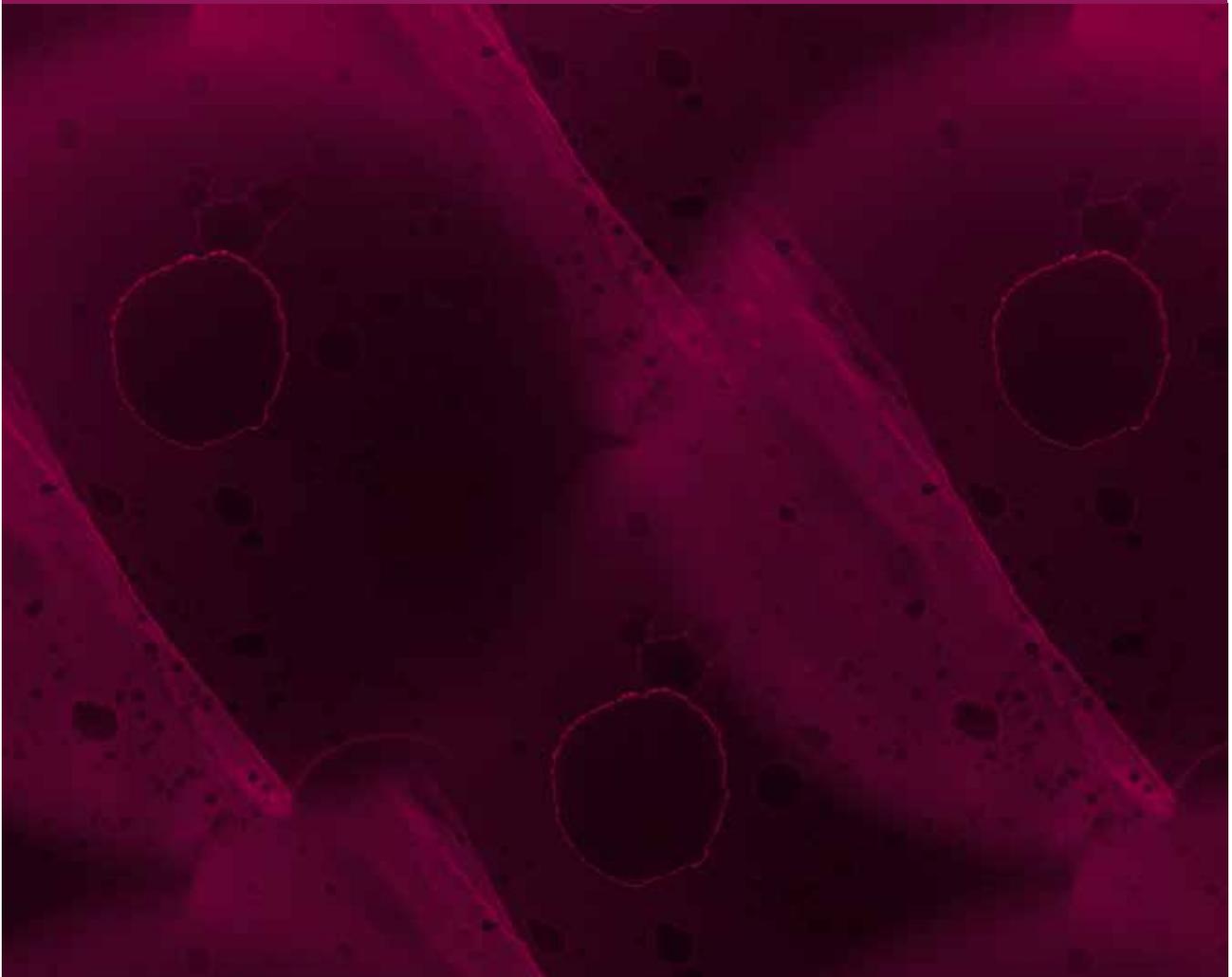
En principe, les symptômes induits par l'augmentation de la température corporelle sont **réversibles** lorsque celle-ci revient à des valeurs normales. Il faut noter que toutes les personnes SEP ne sont pas sensibles à ces variations de température mais seulement une minorité d'entre elles.

Ce mécanisme explique un phénomène particulier appelé **phénomène d'Uhthoff**, présent chez les personnes qui ont souffert d'une névrite optique et qui en ont bien récupéré. Lorsqu'elles font un effort physique tel que du jogging, ou une marche rapide, ou une montée d'escaliers, un flou visuel peut réapparaître devant l'œil qui a été touché par la névrite optique et ce pendant quelques minutes.



Question 11.

**La SEP prédispose-t-elle
à certaines autres maladies
et si oui, pourquoi ?**



En principe, la SEP ne prédispose pas directement à d'autres maladies.

Comme les facteurs génétiques de susceptibilité sont communs à d'autres maladies auto-immunes, telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux, le psoriasis, le diabète juvénile, la maladie de Crohn, certains patients souffrent à la fois d'une SEP et d'une ou l'autre de ces maladies. Il ne s'agit pas alors d'association fortuite. De même, la fréquence d'une thyroïdite auto-immune est plus élevée chez des patients présentant une SEP. Il y a aussi 10 fois plus fréquemment d'uvéïte, c'est-à-dire une atteinte inflammatoire des yeux, chez les personnes SEP que dans la population générale.

Dans ces cas, la maladie auto-immune associée évolue indépendamment de la SEP, avec ses propres poussées et ses rémissions, et doit être traitée spécifiquement et indépendamment de la SEP. Ces maladies auto-immunes se retrouvent aussi plus fréquemment dans la famille des personnes atteintes de SEP.

Par ailleurs, la perte de mobilité et le manque d'exercice physique peuvent provoquer une prise de poids excédentaire et des troubles métaboliques avec perturbation des lipides sanguins, diabète, athérosclérose, et maladies cardio-vasculaires.

Ces co-morbidités peuvent altérer la circulation sanguine cérébrale, tant au niveau des grosses artères que des petits vaisseaux, provoquer des thromboses cérébrales et accentuer l'atrophie cérébrale.

Il faut aider le patient à combattre une sédentarité excessive, qui entraîne une atrophie musculaire de sous-utilisation (appelée sarcopénie).

Les exercices physiques et une kinésithérapie ciblée font partie intégrante du traitement d'une SEP progressive.

Les infections **ne sont pas plus fréquentes** chez les personnes atteintes de SEP et c'est même souvent le contraire qui est observé.

Il y a moins d'infections virales des voies respiratoires supérieures par exemple.

Les infections peuvent être secondaires aux problèmes urinaires avec cystite et pyélonéphrite, à des troubles de déglutition avec pneumonie d'inhalation ou à des escarres infectés. Elles peuvent être aussi favorisées par certaines médicaments utilisées dans la SEP (voir question 14 p.55).

On n'a pas observé d'augmentation du nombre de cancers chez les patients SEP.

Dans une étude norvégienne sur une population suivie pendant 60 ans, l'espérance de vie médiane (soit 50% au-dessus et 50% en-dessous du chiffre retenu) était de 74,7 ans pour les personnes SEP et 81,8 ans dans la population générale, soit 7 ans de différence.

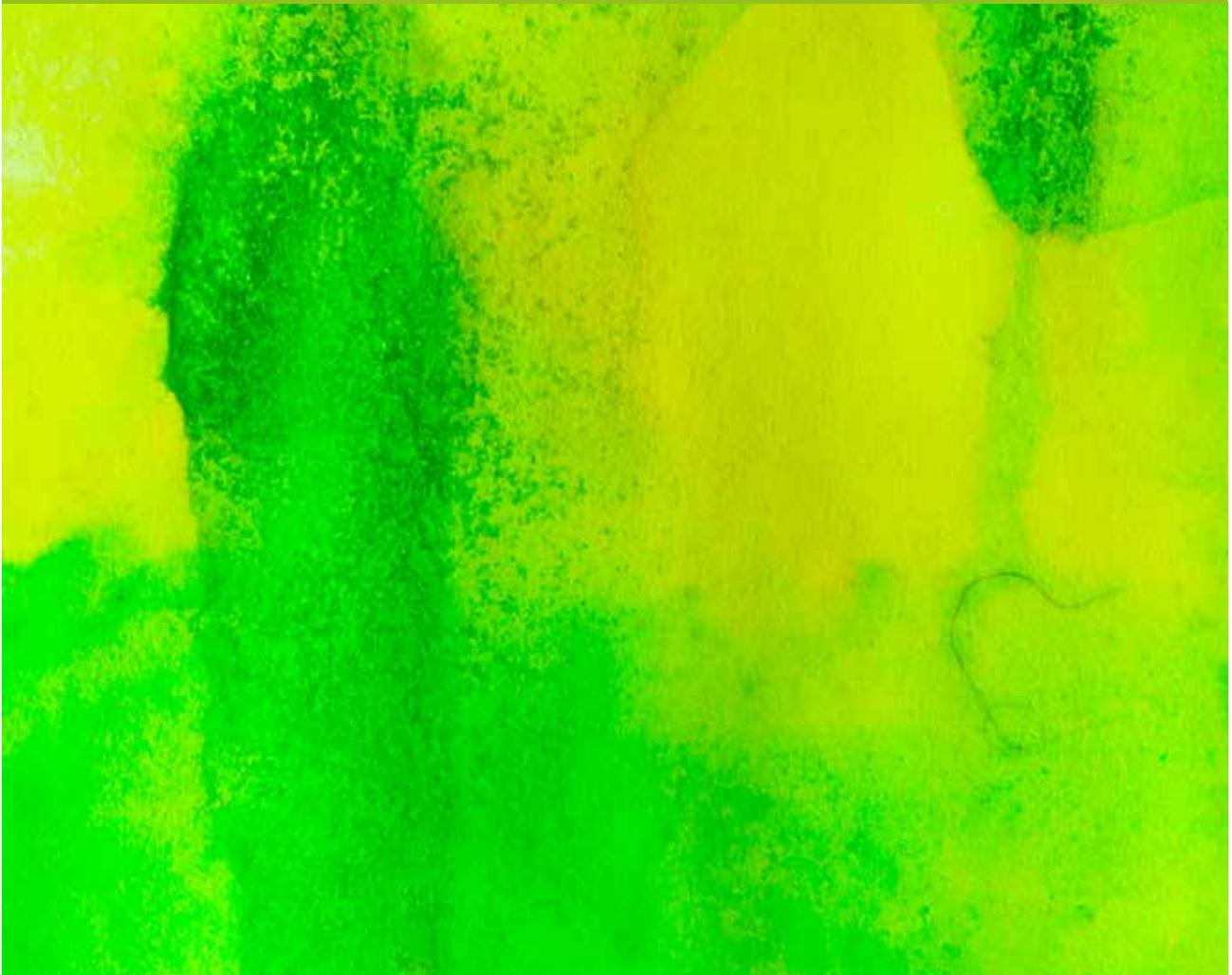
Elle est moindre chez les personnes SEP avec forme primaire progressive (71,4 ans) que dans les formes avec poussées initiales (77,8 ans). Les principales causes de décès liés à la SEP sont les pneumonies sur fausses déglutitions et les infections urinaires avec atteintes rénales et septicémie.



Question 12.

**Y a-t-il des formes
psychiatriques de SEP ?**

**Quelles sont les intrications
entre santé physique
et santé mentale ?**



D'après la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), « la santé est un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité ». Toujours d'après l'OMS, « la santé mentale est un état de bien-être qui permet à chacun de réaliser son potentiel, de faire face aux difficultés normales de la vie, de travailler avec succès et de manière productive, et d'être en mesure d'apporter une contribution à la communauté ».

Vu la difficulté de trouver des critères objectifs de santé mentale, la Société américaine de Psychiatrie a recensé environ 400 types de troubles mentaux différents... Il nous faut donc définir ceux rencontrés le plus fréquemment dans la SEP.

12.1 La détresse psychologique réactionnelle

Elle peut être en réaction à un deuil, un échec scolaire ou professionnel ou sentimental, ou la prise de conscience d'une perte de la santé physique. Il s'agit d'une réaction adaptative normale. Elle peut bien évidemment accompagner l'annonce du diagnostic de SEP. Elle ne doit pas faire nécessairement l'objet d'un

traitement spécifique. La personne elle-même peut surmonter ce deuil provoqué par l'annonce d'une maladie chronique, grâce à sa propre résistance psychologique, à son entourage, aux explications données concernant la maladie, en sachant qu'elle ne sera pas seule à la combattre (voir question 19 page 69).

12.2 La dépression

La détresse psychologique réactionnelle peut conduire à une dépression chronique. Il s'agira alors d'une **co-morbidité** associée à la SEP.

Dans toutes les publications sur le sujet, la dépression est la première cause d'une altération de la santé mentale chez les personnes SEP. Elle est rapportée chez 46 % des patients dans une étude de 2009, chez environ 50 % des patients dans une étude de 2011, et chez 24 % dans une étude de 2015. Les symptômes n'en sont pas spécifiques dans le cadre d'une SEP. Il s'agira d'un mauvais moral, d'une incapacité à jouir de la vie comme avant, d'une fatigue, d'insomnies, d'un appétit altéré. L'élan vital est cassé, il y a une propension à reporter des activités nécessaires au lendemain ou à plus tard (procrastination), des idées noires, des envies de pleurer, des larmes. Les symptômes sont toujours plus marqués le matin, devant la page blanche de la journée, qu'en fin de journée.

Ce pourcentage de symptômes dépressifs est environ 3 fois plus élevé que dans la population générale. Le taux de suicide « réussi » est aussi approximativement 2 fois plus élevé et il est le fait surtout de patients masculins jeunes, durant les 5 premières années du diagnostic, indépendamment du handicap physique.

La prise en charge de la dépression peut être multiple, soit médicamenteuse par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, soit par la parole (psychothérapie) avec un(e) psychiatre ou un(e) psychologue clinicien(ne), soit par des techniques de Mindfulness (pleine conscience), ces moyens thérapeutiques n'étant pas exclusifs l'un de l'autre. Il a été aussi rapporté en 2021 une **amélioration** des symptômes dépressifs lors de l'arrêt de la prise de cannabis.

12.3 L'anxiété excessive ou pathologique

C'est le 2^{ème} grand symptôme d'altération de la santé mentale dans les études consacrées à la SEP, jusqu'à 16,5 % des personnes dans une étude de 2009, 22 % dans une étude de 2015. Certes, il existe une anxiété « normale », celle de toute jeune mère pour son enfant par exemple,

celle plus récente de l'éco-anxiété qu'il faut interpréter comme un sentiment positif car elle témoigne de l'amour du monde et suppose un détachement de soi-même : les gens souffrent pour les autres, pour le monde (Corinne Pelluchon, philosophe).

En pratique, l'anxiété est surtout liée à celle de faire une nouvelle poussée qui laissera des séquelles et qui surviendra de manière imprévisible mais toujours au plus mauvais moment...

L'autre anxiété fréquente est celle de perdre l'autonomie de la marche et d'être ainsi confiné(e) au fauteuil roulant. Il s'agit d'une anxiété bien compréhensible mais qui ne doit pas condamner à l'inactivité et à la passivité. Il est nécessaire de rappeler que nos médications les plus efficaces à l'heure actuelle permettent de diminuer la fréquence des poussées à une seule tous les 10 ans en moyenne, et que la proportion de personnes SEP nécessitant une aide à la marche à l'âge de 50 ans ou plus, est passée de 27 % lorsque le diagnostic de la maladie a été posé avant l'an 2000, à 15 % lorsqu'il a été posé après l'an 2000.

On peut être certain que ce pourcentage sera encore plus faible pour les personnes diagnostiquées après 2010.

Évidemment, toute personne qui reçoit un diagnostic de SEP a son propre passé, sa propre enfance et adolescence, ses propres peurs et inquiétudes préalables : personne n'est « vierge » de toute faiblesse psychologique. L'annonce du diagnostic peut alors exacerber des tendances hypocondriaques, provoquer une « bobologie » multiforme, et parfois favoriser la somatisation de troubles affectifs ou sentimentaux au niveau des séquelles laissées par une poussée précédente.

Ces séquelles pourraient brutalement s'aggraver alors qu'il n'y a pas de réelle poussée sous-jacente.

Il s'agira d'expliquer, de déconstruire des films imaginaires, d'ouvrir des portes de sortie, tout en respectant les mécanismes de défense psychologique de chaque patient(e).

12.4 Les troubles bipolaires

(anciennement appelés psychose maniaco dépressive)

Nous sommes tous un peu bipolaires !

Nous avons tous et toutes des périodes plus sombres, de moins bonne forme, de moindre activité, où rien ne va comme on le souhaite, et d'autres périodes où « tout baigne » (ça plane pour moi !...). Il faut donc d'abord définir le trouble bipolaire pathologique qui est parfois divisé en 3 sous-types.

- La catégorie n°1 est caractérisée par la survenue épisodique d'une hyperagitation intense (épisode maniaque) avec une humeur fluctuante et des heures de sommeil très réduites, perdurant au moins 7 jours et pouvant nécessiter une hospitalisation tellement l'agitation est perturbatrice.
- Sont parfois associés à cette agitation pathologique des achats extravagants avec accumulation de marchandises, une boulimie, une conduite automobile agressive, une hypersexualité, une addiction aux jeux d'argent...

- La catégorie n°2 est caractérisée par une agitation de moindre intensité (hypomanie) durant au moins 4 jours, alternant avec des symptômes dépressifs beaucoup plus marqués.
- Enfin la catégorie n° 3 est un état bipolaire subclinique, appelée aussi cyclothymie, lorsque les deux éléments d'agitation et de dépression, présents au moins durant 2 ans, restent compatibles avec un fonctionnement social quasi normal.

Toutes les études montrent que les troubles bipolaires sont en moyenne 2 fois plus fréquents chez les personnes atteintes de SEP que dans la population générale. Chez les patients SEP, la fréquence est évaluée à 2,4 % dans une étude de 2009, de 5,8 % dans une étude de 2015, 6,5 % dans une étude de 2017 qui compare ce pourcentage à celui de 3,4 % dans la population générale.

Les patientes présentent plus souvent des troubles bipolaires, surtout de type 2, que les hommes, mais les différences ne sont pas statistiquement significatives.

Le trouble bipolaire peut être présent avant le diagnostic de SEP.

Il n'y a pas à l'heure actuelle d'explication à cette association relative entre SEP et troubles bipolaires.

Il existe dans les deux cas des formes familiales avec des gènes de susceptibilité, mais ceux-ci ne sont pas les mêmes dans les deux maladies.

Lorsque le trouble bipolaire préexistait à la SEP, le diagnostic de cette dernière est plus difficile à établir et est donc retardé, ce qui a comme conséquence un traitement lui aussi retardé. Dans les formes les plus graves avec agitation extrême, il peut y avoir des idées délirantes de type paranoïaque, affirmation d'être volé(e), trompé(e), enfermé(e), empoisonné(e)...

Ces épisodes maniaques doivent faire l'objet d'un traitement spécifique par un(e) psychiatre. Le traitement sera chronique afin d'éviter l'alternance entre agitation maniaque et dépression mélancolique.

Il faut aussi ajouter que rarement, les traitements par cortisone à fortes doses pour des poussées sévères peuvent induire un état maniaque avec hyperagitation, la cortisone étant dans ce cas non seulement un anti-inflammatoire mais un dopant psychique artificiel.

Les perturbations de l'état mental telles que décrites ci-dessus interfèrent malheureusement avec la régularité et l'adhérence au traitement de la SEP. Elles doivent être traitées sans retard comme toute autre co-morbidité (hypertension, diabète, surpoids, migraines, cancers...).



Question 13.

**Vu le rôle crucial
du système immunitaire
dans la SEP,
de quelle manière
celui-ci est-il impacté
par les traitements
immunomodulateurs actuels ?**



À l'exception des traitements symptomatiques dirigés contre des symptômes spécifiques de la maladie, et des traitements paramédicaux tels que kinésithérapie, logopédie, ergothérapie, tous les traitements utilisés actuellement dans la SEP ont une action directe sur le système immunitaire en vue de le désactiver partiellement, de normaliser son fonctionnement si possible, et d'empêcher les lymphocytes auto-réactifs agressifs de pénétrer dans le SNC. Cela est vrai aussi bien pour les dérivés de cortisone utilisés en cas de poussées, que pour les traitements au long cours appelés immunomodulateurs.

En cas de poussée avec impact significatif sur les activités de la vie quotidienne, le traitement de choix repose sur un **dérivé synthétique de cortisone** généralement donné à haute dose par voie intraveineuse, soit 1 g de méthylprednisolone par jour durant 3 à 5 jours, parfois 7 et jusqu'à 10 jours en cas de poussées très sévères.

Certains auteurs utilisent le même produit aux mêmes doses mais par voie orale avec des résultats globalement similaires à ceux obtenus par voie intraveineuse. La cortisone provoque la mort des lymphocytes activés et diminue la synthèse d'une enzyme permettant à ces lymphocytes de traverser la barrière hémato-encéphalique et de pénétrer dans le SNC.

Le traitement à forte dose mais bref permet d'éviter les effets secondaires que l'on rencontre le plus souvent en cas de traitement prolongé par voie orale. Il doit cependant être réalisé sous surveillance médicale car il peut provoquer des **troubles ioniques***, des troubles de la tension artérielle, des palpitations cardiaques, de la nervosité, des insomnies et après l'arrêt du traitement, des douleurs tendineuses ou musculaires et une fatigue importante.

Alors que les plaques actives prennent le produit de contraste de l'IRM en moyenne durant 6 à 8 semaines, un traitement par méthylprednisolone permet d'inhiber cette prise de contraste en une dizaine de jours.

À noter que ce produit ne traverse pas la barrière placentaire et **peut donc être utilisé** en cas de poussées survenant **durant la grossesse**.

La cortisone n'a pas d'action préventive sur la survenue des poussées ultérieures.

Les traitements immunomodulateurs au long cours sont utilisés dans les formes avec poussées et rémission et dans les formes secondaires progressives actives telles que définies dans la question 2 (voir p. 16).

Ces traitements peuvent être divisés en 4 catégories suivant leurs modes d'action :

1. les médicaments **modulant le fonctionnement du système immunitaire** dans le sens d'une meilleure régulation : les interférons bêta (Bêtaféron, Rebif, Avonex, Plegridy) ; l'acétate de glatiramère (Copaxone) ; le diméthylfumarate (Tecfidera).
2. les médicaments **inhibant** de manière ciblée **la prolifération des lymphocytes activés** : le tériflunomide (Aubagio) ; la cladribine (Mavenclad)
3. les médicaments **interférant avec la circulation des lymphocytes** : le natalizumab (Tysabri) ; le fingolimod (Gilenya) ; l'ozanimod (Zéposia) ; le siponimod (Mayzent) ; le ponesimod (Ponvory).
4. les médicaments **détruisant une population particulière de lymphocytes** : l'alemtuzumab (Lemtrada), l'ocrelizumab (Ocrévus), l'ofatumumab (Kesimpta).

Ces médications sont aussi divisées en **médicaments de première ligne** (tous ceux du 1^{er} groupe ainsi qu'Aubagio, Zeposia et Ponvory) et en **médicaments de deuxième ligne** (Tysabri, Gilenya et Mayzent dans le groupe 3, les médicaments du groupe 4 et le Mavenclad).

Les médicaments de 2^{ème} ligne ne sont disponibles qu'en pharmacie d'hôpital et ne sont utilisés qu'en cas d'échec des médicaments de première ligne OU BIEN ils sont utilisés dès le début de la maladie et de son diagnostic, en cas de formes d'emblée très actives et agressives avec poussées rapprochées et au moins une lésion active en IRM.

Cette distinction entre première et seconde ligne est contestée et on préfère actuellement parler de médications d'efficacité moyenne ou de haute efficacité (voir question 19 p.69-70).

À l'heure actuelle, nous ne pouvons pas prévoir si un patient individuel sera un bon ou un mauvais répondeur à n'importe lequel de ces traitements, et nous ne pouvons pas non plus prévoir s'il développera ou non, des effets secondaires importants.

Tous ces traitements exigent donc une surveillance continue, tant sur le plan de l'efficacité, que sur le plan des effets secondaires potentiels. Ceux-ci seront discutés en réponse à la question suivante.

Les **interférons bêta** sont des substances **naturelles** que nous produisons tous et qui ont des propriétés anti-virales car ils « interfèrent » avec la **réplication virale***. Les interférons bêta sont des antagonistes de l'interféron gamma et ont été étudiés dans la SEP parce qu'un essai clinique avec l'interféron gamma a résulté en une augmentation du nombre de poussées et non en une diminution de celles-ci !

Le **Bêtaféron** a été commercialisé en Belgique en 1996 et le **Rebif** en 1998. Ces produits n'ont pas provoqué d'effets secondaires indésirables à long terme. Le **Plegridy** est un interféron retard à longue durée d'action qui ne nécessite qu'une seule injection sous-cutanée tous les 14 jours. Les interférons ont une action extrêmement variée sur le système immunitaire car **ils interagissent** avec **pas moins de 3000 gènes** soit en augmentant leur expression soit en les inhibant.

La **Copaxone** est la **seule** médication qui a été spécifiquement **synthétisée** et appliquée au traitement de la SEP. Il s'agit d'un petit **polymère*** composé de différents **acides aminés*** synthétisés initialement pour provoquer l'encéphalite auto-immune chez la souris. Les résultats observés ont été à l'opposé de ce qui était attendu, car ce polymère protégeait la souris de l'encéphalite ! À partir de cette constatation, la molécule a été synthétisée et testée en clinique par voie sous-cutanée (la voie orale est inefficace).

Elle joue un rôle de fausse cible pour les lymphocytes activés et **dévie la réaction immunitaire pro-inflammatoire vers une réaction anti-inflammatoire.**

Les lymphocytes activés contre la Copaxone ont en effet des propriétés immunorégulatrices qui diminuent la réaction inflammatoire à l'intérieur même du SNC. Ce produit est utilisé depuis 1995 et s'est révélé dépourvu d'effets secondaires à long terme.

Aubagio est un médicament **inhibant** spécifiquement **la prolifération des lymphocytes activés.**

C'est un dérivé d'un produit utilisé en rhumatologie.

Il peut s'accumuler dans l'organisme mais peut être éliminé dans les selles en une dizaine de jours par l'utilisation d'un antidote spécifique. Il se prend à la dose d'un comprimé/jour.

Tecfidera est dérivé d'un produit utilisé pendant de nombreuses années contre le psoriasis en Allemagne.

Ce médicament se prend à la dose de 2 comprimés/jour. **Il stimule des enzymes antioxydantes** qui limitent l'inflammation cérébrale mais tous ses mécanismes d'action ne sont pas encore connus.

Tysabri est un **anticorps monoclonal*** qui est donné en perfusion intra-veineuse ou en injection sous-cutanée toutes les 4 à 6 semaines, et qui **bloque une protéine à la surface des lymphocytes activés**, ce qui les empêche de traverser la barrière hémato-encéphalique et de passer du sang vers le cerveau ou vers la moelle épinière.

Cette médication est rapidement très efficace, mais elle empêche la surveillance immunitaire normale du cerveau, ce qui augmente le risque d'une éventuelle encéphalite virale appelée leuco-encéphalite multifocale progressive (LEMP) (voir question 14).

Gilenya est un médicament par voie orale à la dose d'un comprimé/jour, qui **bloque certaines populations de lymphocytes**, dont les lymphocytes activés, dans les ganglions lymphoïdes et les empêche de circuler dans le sang et donc de passer éventuellement à travers la barrière hémato-encéphalique vers le SNC.

Il a d'abord été testé contre le rejet des greffes. Ce médicament permet cependant la circulation normale des « lymphocytes mémoire » qui protègent l'organisme contre une réinfection par des agents infectieux rencontrés précédemment.

Ont été ensuite testés avec succès et commercialisés, dans cette même famille de molécules, le **Zeposia**, le **Ponvory** et le **Mayzent**. Ce dernier n'est indiqué que dans les formes secondaires progressives avec poussées persistantes.

Lemtrada est un **anticorps monoclonal*** qui provoque la destruction de nombreux lymphocytes durant les 5 jours d'infusion intra-veineuse lors de la première semaine du traitement. Celui-ci est complété un an plus tard par une infusion de 3 nouvelles doses.

Ce traitement a été aussi utilisé dans les leucémies. Le système immunitaire est, dès lors, fortement modifié par la destruction de ces lymphocytes, mais se reconstitue ensuite progressivement au cours des mois et des 2 à 3 ans qui suivent.

Ce traitement peut amener **50 % des patients à une rémission de plusieurs années**, sans autre médication supplémentaire.

Ocrévus est un **anticorps monoclonal*** dirigé contre une protéine particulière appelée CD20 présente à la surface des lymphocytes B.

Il détruit donc les lymphocytes B qui représentent 10 % environ des lymphocytes totaux.

Il laisse intacts les lymphocytes B matures (plasmocytes) qui synthétisent les anticorps, car ils sont dépourvus de cette molécule CD20.

Son efficacité contre les poussées est remarquable.

Il est administré par voie intraveineuse tous les 6 mois mais des études sont actuellement réalisées pour tester l'efficacité de la voie sous-cutanée, et déterminer si on peut espacer les infusions à plus de 6 mois, en fonction de la réapparition des lymphocytes B dans le sang.

Kesimpta est aussi un **anticorps monoclonal*** anti-CD20 dirigé contre les lymphocytes B, d'une efficacité comparable à Ocrevus. Il est administré par voie sous-cutanée à raison d'une injection toutes les 4 semaines.

Le **Briumvi (ublituximab)** est aussi un **anticorps monoclonal*** anti-CD20 qui a été accepté fin 2024 par l'Agence Européenne du Médicament.

Mavenclad est un médicament pris par voie orale durant les 5 premiers jours du traitement puis durant 5 jours le mois suivant, puis un an plus tard, lors d'une 2^{ème} cure de 2 x 5 jours.

Il agit de manière prolongée contre la prolifération des lymphocytes activés et est donc susceptible d'induire une rémission à long terme.

Ce produit a d'abord été utilisé dans le traitement des leucémies par voie intra-veineuse.

Les études ont montré une efficacité remarquable dans la SEP mais les récives à long terme sont possibles.

A noter que le Lemtrada et le Mavenclad, et eux seuls, sont supposés être des traitements de « reconstitution immunitaire ».

Après leur administration sur deux ans, on espère que le « nouveau » système immunitaire qui se reconstitue, n'a plus de composante auto-immune et que la maladie peut être mise en rémission pour une longue durée.

Nom	Mode d'administration	Posologie
Interférons bêta	Injections sous cutanées ou intra-musculaires	Fréquence variable suivant la molécule
Copaxone	Injections sous cutanées	Fréquence variable selon le dosage
Générique : Glatiramyl Viatris		
Aubagio	Voie orale	1 comprimé/jour
Générique : Térfunomide Viatris		
Tecfidera	Voie orale	2 comprimés/jour
Tysabri	Infusions intra-veineuses ou injections sous-cutanées	1 fois/4 à 6 semaines
Gilenya	Voie orale	1 comprimé/jour
Générique : Fingolimod Viatris		
Zéposia	Voie orale	1 comprimé/jour
Ponvory	Voie orale	1 comprimé/jour
Mayzent	Voie orale	1 comprimé/jour
Lemtrada	Infusions intra-veineuses	5 jours (5 doses) au début du traitement; 3 jours (3 doses) 1 an plus tard
Ocrévus	Infusions intra-veineuses	2 fois une demi-dose à 15 jours d'intervalle puis une dose complète tous les 6 mois
Kesimpta	Injections sous-cutanées	1 fois toutes les 4 semaines
Mavenclad	Voie orale	2 x 5 jours en début de traitement à 1 mois d'intervalle puis 2 x 5 jours 1 an plus tard

Dès lors, on adopte une attitude « *Wait and see* » et on ne reprendra un traitement qu'en cas de nouvelle évolutivité (clinique ou radiologique) de la maladie.

Le statut « **NEDA** », acronyme anglais signifiant « *No Evidence of Disease Activity* », ou absence d'évidence de maladie active, est devenu l'objectif à atteindre dans le traitement de la SEP rémittente.

Le NEDA est défini par plusieurs composantes cliniques et radiologiques :

La première composante (« **NEDA 1** ») est l'**absence de toute poussée** de la maladie sur l'intervalle de temps considéré.

NEDA 2 est l'**absence de progression** de la maladie telle que définie par l'échelle EDSS et des tests complémentaires (voir question 2), et ce, sur une période minimale de 6 mois.

NEDA 3 est l'**absence de nouvelles lésions** en résonance magnétique, l'**absence d'une augmentation du volume** d'une ancienne lésion de plus de 10 %, et l'**absence de lésions inflammatoires actives** prenant le produit de contraste.

NEDA 4 est utilisé dans les études cliniques et n'est pas encore disponible dans la pratique quotidienne. Il s'agit de **la mesure du volume cérébral** qui diminue en moyenne de 0,2 % par an chez les sujets normaux, mais qui dans la SEP peut diminuer de plus de 0,4 % par an. NEDA 4 est obtenu si l'atrophie cérébrale annuelle est inférieure à ce chiffre de 0,4 %.

Il faut noter que ces 4 composantes ne sont pas indépendantes l'une de l'autre. Une poussée de la maladie sera souvent accompagnée d'une nouvelle lésion prenant le produit de contraste, l'aggravation de l'échelle EDSS est corrélée avec une diminution excessive du volume cérébral.

Avoir un « statut NEDA » signifie que nos méthodes actuelles de détecter l'activité de la maladie sont négatives, et que celle-ci peut être considérée comme inactive et stabilisée.

C'est bien sûr le but de nos traitements : obtenir une rémission de longue durée et de bonne qualité, mais pas encore de réparer les lésions existantes.

Certaines personnes souffrant de SEP peuvent avoir spontanément, sans traitement, un statut NEDA. C'est ce que l'on observe dans les études avec groupes placebo. En effet, 10 à 15 % des personnes ne recevant aucun traitement actif, mais seulement un placebo, ne présentent pas de signes de maladie active et évolutive et sont spontanément en NEDA.

Par contre, un très bon répondeur à son traitement entrera dans un statut NEDA grâce à celui-ci.

Le paradoxe du statut NEDA est donc qu'il peut être observé aussi bien chez des personnes avec une forme inactive de la maladie ne nécessitant aucun traitement que chez des personnes répondant de manière excellente à leur traitement.

Le concept NEDA est un **concept évolutif**. On peut perdre ce statut NEDA après quelques années parce que la maladie redevient plus active ou progressive ou parce que le traitement en cours n'est plus suffisant.

Il permet donc, soit d'instaurer un traitement, soit de changer de traitement sur des bases plus objectives.

La définition du statut NEDA est cependant encore trop exigeante par rapport à la plupart de nos traitements actuels.

Il s'agit dès lors de définir **le seuil de tolérance minimale** que l'on peut accepter dans l'activité de la maladie.

C'est ainsi que l'apparition en IRM de 2 petites lésions millimétriques en un an, sans poussée et sans aggravation du handicap, ne signifie pas un échec du traitement en cours et ne justifie pas toujours un changement de traitement.

On parlera alors d'un statut « **MEDA** » (*Minimal Evidence of Disease Activity*).

Mais si les signes d'activité de la maladie sont plus importants, il y aura lieu de passer d'un traitement de moyenne efficacité à un traitement de haute efficacité, ou de changer de traitement de haute efficacité si on bénéficie déjà d'un traitement de ce type.

Est-il possible d'arrêter complètement un traitement en cours et de rester sans traitement ? Il n'y a pas de réponse définitive à cette question. La plupart des experts estiment qu'après 65 ans, le risque de poussées devient minime.

Par ailleurs, si le handicap limite la marche à seulement quelques pas avec un double appui (EDSS côté à 7), nos traitements actuels ne sont plus utiles et les risques sont supérieurs aux bénéfices potentiels.

Si on a pu maintenir un statut NEDA pendant 5 ans au moins, on peut aussi tenter d'arrêter tout traitement, mais sous surveillance rapprochée, par exemple, par une IRM cérébrale tous les six mois.

L'arrêt d'un traitement par Tysabri ou par Gilenya est plus risqué car il s'accompagne régulièrement d'une reprise de l'activité de la maladie.



Question 14.

Quels sont les principaux effets secondaires des traitements immunomodulateurs ?

Quels en sont les risques et les alternatives éventuelles ?



Quand on manipule le système immunitaire, on doit s'attendre à deux types de risques majeurs, la survenue d'infections plus sévères ou inhabituelles d'une part, la survenue de cancer d'autre part.

C'est donc à ces deux types d'effets secondaires que l'on sera très attentif durant les études cliniques de phase 2 et de phase 3, ainsi que durant les phases d'extension de ces études.

Les **interférons bêta** et la **Copaxone** ne posent pas de problèmes spécifiques au niveau infectieux ou néoplasique. Ils peuvent même être poursuivis sans interruption durant la grossesse.

Les interférons provoquent souvent une petite élévation des enzymes hépatiques, réversibles, sans lésion du foie.

Ils peuvent très rarement provoquer une dépression de la moelle osseuse avec diminution des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes sanguines. Dans ce cas, ils doivent être arrêtés.

La Copaxone peut très rarement provoquer des réactions allergiques, parfois très marquées, ce qui oblige à arrêter cette médication.

Le **Tecfidera** peut provoquer chez certains patients une lymphopénie c'est-à-dire une diminution du nombre de lymphocytes circulant dans le sang, dont le mécanisme est encore mal connu. La règle est de ne pas poursuivre ce traitement si le nombre de lymphocytes devient inférieur à 500/ μ L pendant plus de 6 mois.

De très rares cas de LEMP ont été rapportés avec ce produit. Il est généralement stoppé durant la grossesse à partir du moment où le test de grossesse est positif.

Aubagio peut être responsable d'une **hépatite allergique** durant les 6 premiers mois de traitement. Cette hépatite est tout à fait réversible à l'arrêt du traitement mais impose un contrôle mensuel initial de la biologie sanguine. Les autres effets secondaires d'Aubagio consistent **en diarrhées et légère perte de cheveux réversible durant les 3 premiers mois**, et sont donc parfaitement gérables.

En cas de souhait de grossesse, il faut d'abord éliminer totalement Aubagio en prenant de la colestyramine (Questran) pendant 11 jours.

De manière générale, les médicaments de 2^{ème} ligne « de haute efficacité » peuvent comporter **des risques plus importants**.

La survenue d'un zona a été décrite un peu plus fréquemment que chez les personnes recevant un placebo, mais ces zona sont modérés et ne sont pas plus étendus que chez des sujets normaux.

D'autres infections opportunistes plus rares ont été décrites mais le danger principal vient de la LEMP due au **virus JC***, surtout chez les personnes traitées par **Tysabri** pendant plus de 2 ans et porteuses d'un taux d'anticorps élevé.

Ce taux d'anticorps est calculé en fonction d'un index et un index > 0,9 avec une durée de traitement > 2 ans, entraîne un risque de ce type d'encéphalite chez une personne sur 100.

Ce pourcentage est encore plus élevé si les patients concernés ont reçu préalablement des traitements immunosuppresseurs (Imuran, Endoxan, Novantrone...).

En cas de souhait de grossesse, le **Tysabri** peut être arrêté lorsque le test de grossesse est positif ou, en cas de maladie potentiellement très active, poursuivi pendant les deux premiers trimestres pour éviter un phénomène de rebond de la maladie.

Le **Gilenya** induit une diminution des lymphocytes sanguins qui ne doit pas être inférieur à 200/ μ L. La toute première prise peut provoquer un ralentissement de la fréquence cardiaque et doit être réalisée sous surveillance en clinique.

Ce n'est pas le cas avec les nouvelles molécules dérivées, **Zeposia, Ponvory et Mayzent**. Le Gilenya et le Zeposia doivent être arrêtés trois mois avant d'initier une grossesse. Ce n'est pas le cas avec Ponvory qui a une plus courte durée d'action, la contraception ne devant être prolongée que d'une semaine.

Le **Lemtrada** peut provoquer des maladies auto-immunes secondaires survenant généralement dans les 4 ans qui suivent le dernier cycle de traitement.

Près d'un tiers des patients développent des troubles thyroïdiens et beaucoup plus rarement une chute des plaquettes sanguines et des problèmes rénaux.

Il est donc nécessaire de faire un contrôle biologique mensuel au moins durant 5 ans pendant et après le traitement.

Les effets secondaires du **Mavenclad** sont peu marqués à court terme mais là encore, on ignore la possibilité de survenue de rares effets secondaires plusieurs années après le traitement.

En principe, une grossesse est contre-indiquée durant le traitement et jusqu'à 6 mois après la dernière prise du médicament.

Pour ce produit, et lui seul, il est recommandé que les patients masculins traités évitent d'induire une grossesse chez leurs partenaires durant la même période.

Le risque théorique de malformation véhiculée par le spermatozoïde est cependant très faible.

Ocrévus présente aussi peu d'effets secondaires immédiats durant le traitement, hormis une réaction d'hypersensibilité lors de la première infusion qui détruit un grand nombre de lymphocytes B.

C'est pourquoi la première dose est divisée en deux, avec deux baxters à 15 jours d'intervalle, puis une dose complète tous les 6 mois.

Nous en ignorons, par contre, les effets secondaires à long terme, en particulier sur le taux d'anticorps dans le sang. Ce produit en tout cas diminue généralement l'efficacité des vaccins hormis celle du vaccin contre la grippe.

Durant la pandémie par Covid-19, les personnes traitées par Ocrevus avaient un risque plus important de développer une forme grave de la maladie. Pour le Kesimpta qui est aussi un anticorps monoclonal anti-CD20, la posologie sera initialement progressive, et les mêmes incertitudes existent concernant les effets secondaires à long terme.

Le choix d'un traitement sera donc toujours **une balance** entre **les bénéfices**, c'est-à-dire l'arrêt et la stabilisation de la maladie, et **les risques d'effets secondaires** parfois graves.

Ce rapport bénéfice - risque doit être discuté avec chaque patient. Les décisions sont parfois difficiles à prendre. Certains patients refusent ou reportent des traitements qui pourraient leur être cependant bénéfiques par peur d'un risque qui reste rare ou exceptionnel. Il faut prendre aussi conscience de la gravité de la SEP et de son côté « vicieux » puisqu'elle peut continuer à évoluer à bas bruit avec accumulation de lésions, sans que l'on s'en rende compte immédiatement, avec des conséquences particulièrement sur les fonctions cognitives à moyen et à long terme.

C'est donc au neurologue de bien expliquer l'évolution potentiellement grave de la maladie et de décrire clairement les effets secondaires des médicaments proposés, sans dramatisation, mais avec lucidité.

C'est **un contrat de confiance** qui doit s'établir, pour concilier le souhait du patient de voir sa maladie stabilisée en prenant le moins de risques possibles, et la volonté du neurologue de protéger le cerveau de son patient le mieux et le plus longtemps possible.

Un **message positif** est qu'actuellement nous disposons de suffisamment de molécules pour pouvoir changer de traitement et trouver celui qui convient le mieux à chaque patient, sans courir des risques démesurés d'accélération de la maladie.

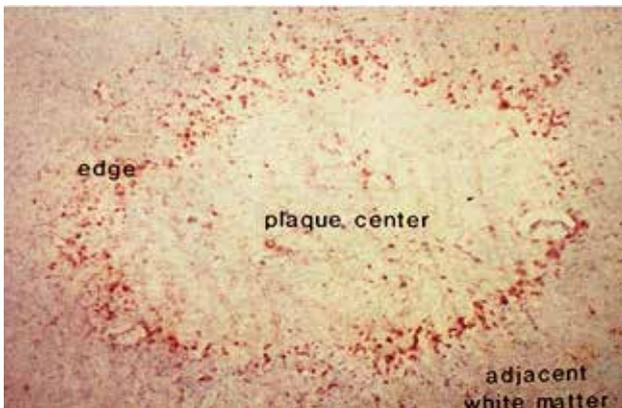
Question 15.

Quels sont les traitements immunomodulateurs actuels et potentiels dans les formes progressives de la maladie ?



Il faut d'abord rappeler que les mécanismes de progression de la SEP sont complexes et différents de ceux des poussées aiguës.

- Celles-ci sont dues à une invasion du SNC par des cellules immunitaires et inflammatoires provenant de la circulation sanguine. La progression indépendante des poussées est liée à plusieurs mécanismes différents : **une réaction inflammatoire chronique à l'intérieur du cerveau** non détectable par la prise de gadolinium en IRM, responsable d'une augmentation de volume des lésions pré-existantes (« plaque chronique active » ou « *slowly expansive lesions* ») où les macrophages cérébraux (microglie) joue un rôle majeur ;



Coupe cérébrale (autopsie) d'une plaque chronique active, la partie centrale est dépourvue de cellules inflammatoires et de nombreux macrophages activés sont visibles en périphérie.

- **une neurodégénérescence axonale wallérienne et rétrograde** parfois trans-synaptique (d'un neurone à l'autre) ;
- **des infiltrats inflammatoires méningés** liés à des plaques sous-jacentes dans le cortex cérébral ;
- **une atrophie cérébrale** focale ou diffuse ;
- **une atrophie focale ou diffuse de la moelle épinière.**

Ni les anticorps monoclonaux (Tysabri, Ocrevus, Kesimpta, Lemtrada), ni les interférons bêta, ni la Copaxone ne pénètrent à l'intérieur du SNC.

Les autres molécules diffusent partiellement dans le cerveau (Aubagio, Tecfidera, Gilenya, Zeposia, Ponvory, Mayzent) mais il est difficile de mesurer leur éventuelle action bénéfique locale en supplément de leur action globale sur le système immunitaire.

Pour **les formes secondaires progressives** de la maladie, nous avons maintenant des études sur le long terme (au moins 15 ans) montrant qu'un traitement de première ligne des formes rémittentes repousse significativement l'entrée dans la phase secondaire progressive et peut même éviter celle-ci. Nous savons aussi que le nombre total de lésions détectées en IRM après 5 ans d'évolution de la maladie est un bon facteur prédictif de survenue d'une phase progressive secondaire. Si la charge lésionnelle devient importante et sévère durant les 5 premières années de la maladie, le risque d'une forme progressive est beaucoup plus grand que si la charge lésionnelle reste faible ou moyenne.

Or, c'est le but des traitements de première ligne d'empêcher l'accumulation des lésions et de limiter cette charge lésionnelle totale. D'autres études ont montré qu'il n'y a pas intérêt à arrêter les traitements de première ligne chez les personnes qui entrent en phase secondaire progressive car elles resteront mieux à l'abri de nouvelles poussées surajoutées. Selon les critères de l'INAMI, le Bétaféron et le Rebif peuvent être prescrits et remboursés dans les formes secondaires progressives.

Le Tysabri a été étudié dans les formes secondaires progressives et ne s'est pas révélé efficace en fonction de l'objectif prédéterminé, à savoir la proportion de patients avec aggravation de l'échelle EDSS en 6 mois. Le seul résultat positif de cette étude a été le maintien d'une meilleure dextérité des mains.

Par contre, une étude avec un analogue du Gilenya appelé Mayzent s'est révélée positive en ralentissant la progression du handicap de 25 % environ.

Dans les **formes primaires progressives**, le Gilenya a été testé lors d'une étude de Phase 3 avec, comme objectif primaire, de diminuer la proportion de patients en aggravation sur un intervalle de 3 mois. Cette étude a échoué car il n'y avait pas de différence entre les personnes recevant le médicament et celles recevant le placebo.

Par contre, l' Ocrévus a montré une efficacité relative en ralentissant de 24 % la vitesse de progression du handicap sur 3 mois.

Ces résultats sont significatifs mais restent modestes. Ils sont meilleurs chez des personnes relativement jeunes, ayant moins de 55 ans, et ayant des signes d'une maladie progressive active.

Les inhibiteurs de la Tyrosine Kinase de Bruton (BTK) ont suscité récemment beaucoup d'espoir. Il s'agit d'une enzyme découverte en 1993 par Bruton, localisée à l'intérieur des lymphocytes B mais aussi présente dans les macrophages et la microglie cérébrale, essentielle pour la maturation de ces cellules.

Les inhibiteurs de cette enzyme bloquent l'activation des lymphocytes B *sans les détruire*, et ils peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique pour bloquer les lymphocytes B qui ont déjà migré dans le SNC. Ils peuvent aussi bloquer les macrophages et la microglie au niveau des plaques de démyélinisation actives et chroniques actives.

Trois de ces inhibiteurs ont déjà été testés dans des études de phase 2 dans la SEP : l'évobrutinib, le tolebrutinib et le fenebrutinib. Vu les résultats encourageants observés dans ces études, de nombreuses études de phase 3 ont été mises en route.

Celles concernant l'évobrutinib et le tolébrutinib dans les formes rémittentes ne se sont pas révélées supérieures à Aubagio utilisé comme comparateur.

Par contre, le tolébrutinib est la première médication qui s'est révélée capable de retarder la progression des formes secondaires progressives **sans** poussée.

Le **vidofludimus calcium** se présente comme un super-Aubagio en inhibant de manière beaucoup plus spécifique la même enzyme (la dihydro-orotate dehydrogenase...) sans en avoir les effets secondaires. Il se prend par voie orale et il diminue très significativement l'apparition de nouvelles lésions en IRM.

Deux études de phase 3 sont actuellement en cours.

Le frexalimab est un **anticorps monoclonal*** anti-CD40 Ligand, en abrégé CD40L.

La molécule CD40 est exprimée à la surface des lymphocytes B mais aussi au niveau d'autres cellules myéloïdes et cérébrales, et elle est activée par sa liaison avec la molécule CD40L, située à la surface du lymphocyte T.

Pour qu'un lymphocyte B puisse activer un lymphocyte T pro-inflammatoire, il faut d'une part la présentation par le lymphocyte B, d'un antigène (toujours inconnu dans la SEP) au récepteur spécifique du lymphocyte T mais aussi une liaison entre la molécule CD40 et CD40L. Le frexalimab empêche cette 2e liaison **SANS DETRUIRE** le lymphocyte.

Son efficacité par voie intra-veineuse lors d'une étude de phase 2 est remarquable, avec 96 % de patients sans nouvelles plaques actives prenant le gadolinium. Deux études de phase 3 sont en cours, FREXALT pour la forme rémittente, FREVIVA pour les formes progressives.

Il reste donc beaucoup plus difficile d'empêcher la progression de la maladie que d'empêcher les poussées.

Le traitement des formes progressives reste donc très partiellement efficace mais fait l'objet d'intenses recherches.

Question 16.

**On parle de possibilité de
neuroprotection
et de remyélinisation :
qu'en est-il ?**

**Est-ce valable pour toute forme
de sclérose en plaques ?**



Il existe des possibilités de remyélinisation même dans un cerveau humain adulte et nous savons que dans les formes avec poussées et rémission, certaines lésions peuvent être remyélinisées grâce à des cellules précurseurs de l'oligodendrocyte (« oligodendrocyte precursor cells » ou OPC).

Ces cellules précurseurs peuvent se transformer en oligodendrocytes matures qui formeront la gaine de myéline au niveau de la fibre nerveuse démyélinisée.

La nouvelle gaine sera généralement plus fine que la gaine initiale, et elle pourra aussi faire l'objet d'une nouvelle attaque immunitaire en cas de poussées récurrentes. Sur le plan anatomique, on peut reconnaître les plaques remyélinisées qui sont plus floues dans leurs contours et qu'on appelle « plaques fantômes » (« *shadow plaque* »).

Ce processus est cependant partiel et devient insuffisant en cas d'évolution de la maladie et de lésions multiples.

Pour parvenir à une remyélinisation efficace, il faut donc avoir à sa disposition des cellules précurseurs de l'oligodendrocyte, des stimuli transformant ces cellules en oligodendrocytes matures, et des **fibres nerveuses** restées intactes après la destruction de leur gaine.

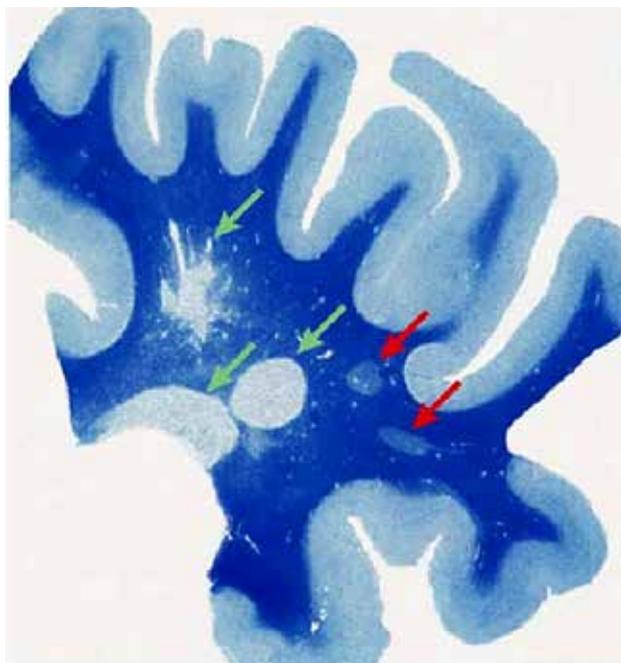
Ceci est un **élément crucial** puisque certaines de ces fibres nerveuses peuvent être **transsectées*** et d'autres peuvent dégénérer lentement avec le temps en ayant perdu leur gaine protectrice.

Le problème de la remyélinisation est donc directement lié à celui de la **préservation des fibres nerveuses**, c'est-à-dire à la neuroprotection de ces fibres tant au moment de l'inflammation active que de manière plus chronique lors d'un processus de dégénérescence secondaire. Inversement, la meilleure neuroprotection des fibres nerveuses est leur remyélinisation précoce.

Les difficultés rencontrées sont donc multiples.

En premier lieu, la remyélinisation est très difficile à mesurer de manière clinique et les techniques habituelles d'IRM ont une spécificité insuffisante pour démontrer une remyélinisation.

En deuxième lieu, les capacités de régénération de la myéline varient très fortement d'une personne SEP à l'autre alors que ces possibilités sont mieux connues et plus prévisibles chez les rongeurs par exemple.



Coupe cérébrale (autopsie) avec plaques anciennes (flèches vertes) et plaques remyélinisées dites plaques fantômes ou *shadow plaque* (flèches rouges)

Enfin, les capacités de remyélinisation diminuent avec l'âge et plus le temps passe, plus les possibilités de remyélinisation deviennent faibles.

Il est certain aussi qu'il existe **des facteurs inhibiteurs** de la remyélinisation au niveau des plaques. Certains de ces facteurs peuvent être des lipides libérés par la destruction de la gaine de myéline, et en particulier des cristaux de cholestérol. Les cellules chargées d'éliminer ces lipides peuvent être aussi des facteurs inhibiteurs de la reconstruction de la myéline.

Le processus de cicatrisation par hypertrophie des cellules appelées astrocytes entraîne une cicatrice fibreuse qui peut s'opposer mécaniquement à la reconstruction de la gaine de myéline.

De nombreuses études sont en cours avec des nouvelles molécules pour analyser le processus de remyélinisation. Ces études se font sur cultures cellulaires ou chez des rongeurs et mettront beaucoup de temps à pouvoir être transposées au cerveau humain adulte.

Deux études de phase 2 ont été réalisées dans la névrite optique provoquée par la SEP, l'une avec un anticorps bloquant une protéine inhibant la

maturation des oligodendrocytes (opicinumab), l'autre avec un médicament anti-allergique (clémastine).

Des résultats partiellement positifs ont été observés, mais jamais au point d'améliorer significativement l'acuité visuelle des patients recevant le produit actif.

L'opicinumab s'est révélé inefficace dans une autre étude sur les formes secondaires progressives, et la **clémastine** pourrait même aggraver chez certains patients la progression de la SEP...

La biotine (vitamine B7) s'était révélée potentiellement efficace dans des études préliminaires concernant la forme progressive de SEP. Une étude de phase 3 (642 patients) publiée en 2020 n'a cependant pas montré une amélioration significative du handicap ni une amélioration des capacités de marche.

L'ibudilast est une médication prise par voie orale, avec de nombreux sites d'action, en particulier la capacité de diminuer la migration des macrophages, d'empêcher la libération de molécules pro-inflammatoires, et de promouvoir la croissance des axones et la remyélinisation dans des cultures de cellules cérébrales.

Il a été testé dans une étude de phase 2 (SPRINT - MS ; 255 patients) incluant des patients avec une forme secondaire progressive de la maladie ou une forme primaire progressive, comparé à un placebo. Il a réduit significativement (de 50% environ) le degré d'atrophie cérébrale mais n'a pas eu d'effet sur l'inflammation active.

Une étude de phase 3 serait, dès lors, souhaitable pour confirmer ces premiers résultats mais les effets secondaires gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales) sont assez importants

La simvastatine (un anti-cholestérol bien connu) a aussi des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes.

Une première étude de phase 2 (MS-STAT, 140 patients avec forme secondaire progressive) a montré une réduction de 43 % de l'atrophie cérébrale moyenne et une amélioration de la qualité de vie.

Le produit n'a pas d'influence sur la fréquence des poussées ou l'apparition de nouvelles lésions.

Une étude plus extensive de phase 3 (MS-STAT2) est en cours.

L'acide alpha-lipoïque est un antioxydant fabriqué par l'organisme lui-même, capable de traverser la barrière entre le sang et le cerveau et qui pourrait donc avoir des effets immunomodulateurs et neuroprotecteurs à l'intérieur du SNC. Une étude de phase 2 dans les formes progressives est actuellement en cours (LAPMS ou *Lipoic Acid for Progressive MS*).

Le **masitinib** est un inhibiteur d'une tyrosine kinase différente de celle de Bruton, localisée dans les macrophages et la microglie cérébrale mais pas dans les lymphocytes B : il n'agit donc que sur l'immunité innée. L'inhibition de cette enzyme permet de limiter l'activation et la réponse pro-inflammatoire.

Une étude de phase 3, publiée en 2022, a été réalisée chez des patients avec une SEP primaire progressive ou secondaire progressive sans poussées depuis 2 ans, en comparaison avec un placebo. À la dose de 4,5 mg/kg (prise orale), l'échelle EDSS d'invalidité a été significativement ralentie. Une nouvelle étude pour confirmer ces résultats, avec des imageries IRM répétées, est actuellement en cours.

La **metformine** est un médicament pris par voie orale, largement utilisé dans le traitement du diabète de type 2. Chez la souris, il a une activité anti-inflammatoire et diminue la sévérité de l'encéphalite auto-immune expérimentale. Sur des cultures cellulaires, il a des effets remyélinisants et neuroprotecteurs.

Une étude de cette médication dans les formes progressives de SEP est en cours en Flandre (MACSiMiSE-BRAIN Project), la Metformine (ou son placebo) étant utilisé en « add-on », c'est-à-dire en addition d'un traitement de base classique.

Ces essais cliniques aux résultats parfois prometteurs, parfois décevants, ouvrent cependant de nouvelles perspectives dans le traitement futur de la SEP : il y aura sans doute **nécessité d'associer plusieurs médicaments**, les uns pour bloquer la réaction auto-immune inflammatoire à l'extérieur et à l'intérieur du SNC, les autres pour empêcher la neurodégénérescence et promouvoir la remyélinisation.

Question 17.

**Qu'est-ce que
la thérapie cellulaire ?**

**Est-ce prometteur
pour l'avenir ?**



Le mode d'action des médicaments immunomodulateurs décrits précédemment est globalement peu spécifique et induit des modifications très globales du système immunitaire, à l'unique exception de la Copaxone.

Ceci est dû au fait que nous ne connaissons pas encore précisément les anomalies immunitaires qui provoquent spécifiquement la SEP. La thérapie cellulaire se propose de recalibrer le système immunitaire et d'en supprimer ainsi la composante auto-immune.

La première méthode, la plus radicale, **est de traiter la SEP comme une leucémie** : on détruit tous les globules blancs, dont les lymphocytes, par une chimiothérapie en ayant au préalable prélevé des cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse du patient.

Ces cellules souches sont stimulées pour proliférer en laboratoire, puis réinjectées ensuite afin de reconstituer de nouvelles cellules sanguines et donc de nouvelles cellules immunitaires dont on peut espérer qu'elles ne contiennent plus de cellules auto-immunes.

Il s'agit donc d'une transplantation de cellules souches « autologues » (provenant de soi).

Ce traitement toujours « expérimental » est réservé à des patients jeunes ayant une maladie très active ne répondant pas ou insuffisamment aux médicaments actuelles. Dans une publication de 2018, le Groupe belge d'études de la SEP a défini des critères stricts pour proposer un tel traitement.

D'autres méthodes sont toujours expérimentales et en cours de développement.

Il s'agit par exemple de prélever chez un patient des **cellules « dendritiques » sanguines** appartenant à l'immunité innée, de les cultiver en présence d'antigènes (molécules) de la myéline ou du cerveau dans des conditions particulières

pour qu'elles deviennent tolérantes à ces antigènes (ne les reconnaissent plus comme des cibles étrangères), puis de les réinjecter au donneur.

Elles n'activeront, dès lors, plus les lymphocytes T et B qui seront ainsi « désensibilisés ».

Une autre approche dérive de l'immunothérapie des cancers et consiste à **modifier génétiquement les lymphocytes T du donneur** pour qu'ils puissent attaquer et détruire les lymphocytes B, mieux et plus longtemps que ne le font Ocrevus ou Kesimpta. Il s'agit des cellules CAR-T (CAR pour Chimeric Antigenic Receptor) modifiées pour reconnaître un antigène spécifique, le CD19, situé sur la membrane des lymphocytes B, et tuer ces cellules.

Cette approche a déjà été testée dans une autre maladie auto-immune, le lupus érythémateux disséminé, et est aussi testée actuellement dans la SEP.

Enfin, les **lymphocytes T régulateurs** font l'objet de nombreuses recherches. Ces cellules ont un fonctionnement altéré et insuffisant dans la SEP.

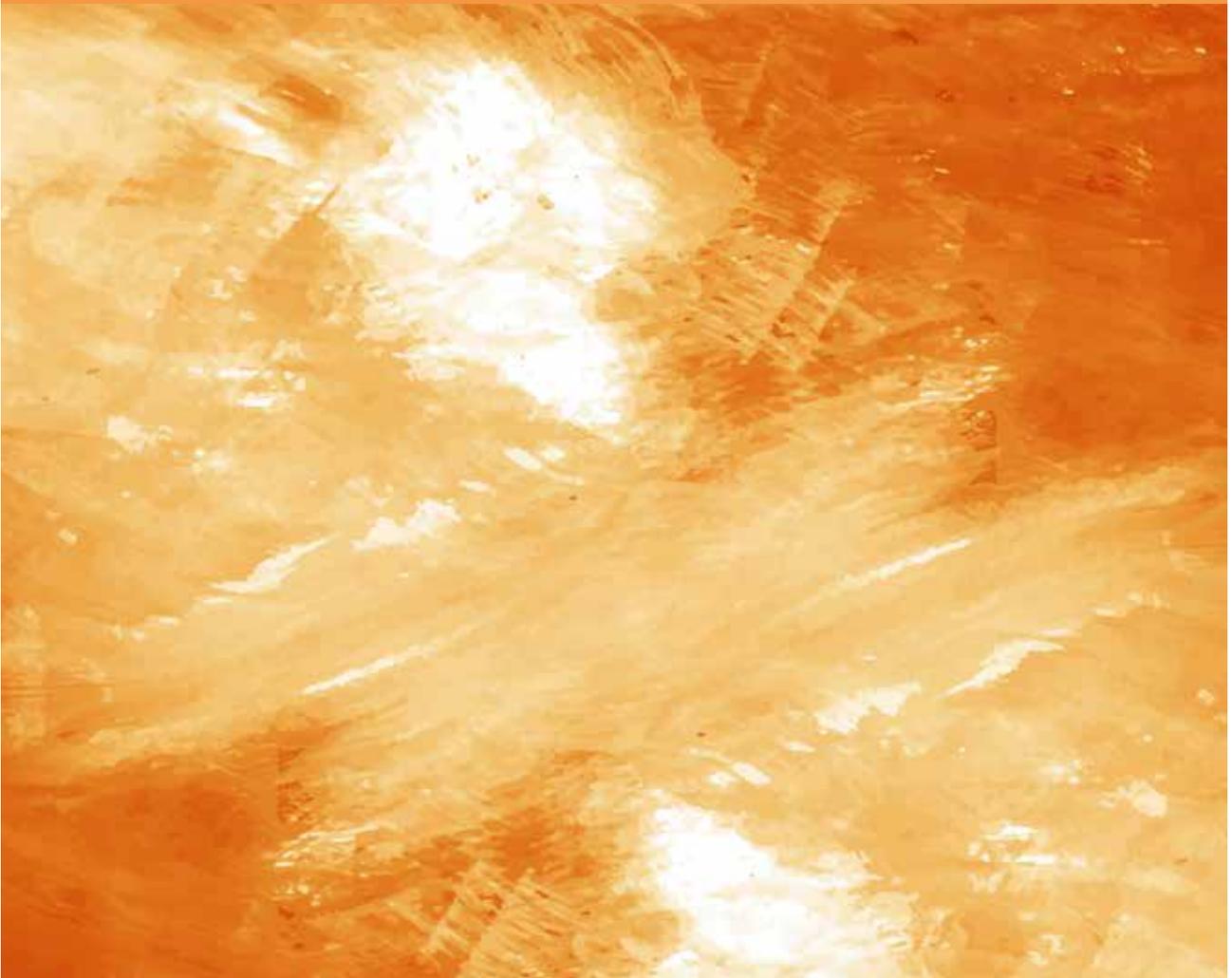
On vient de démontrer leur capacité de réparer des tissus détruits par une inflammation et même de réparer la myéline cérébrale.

En théorie donc, l'administration de lymphocytes T régulateurs fonctionnels à un patient SEP pourrait rétablir sa tolérance immunitaire, stopper les attaques cérébrales, et favoriser la réparation des tissus cérébraux endommagés.

Il s'agit donc d'études initiales de faisabilité, fortement liées à la recherche fondamentale en immunologie, qui doivent faire leurs preuves d'efficacité et d'innocuité.

Question 18.

**La recherche :
quelles sont les
perspectives d'avenir ?**



Il n'y a pas UNE recherche en SEP, il y a de nombreux sujets de recherche au sujet de cette maladie qui relèvent à la fois de l'immunologie, de la neurobiologie, de la neuro-imagerie, de la neuropharmacologie, des maladies inflammatoires et des maladies neurodégénératives.

Par ailleurs, la recherche dépend des moyens technologiques à notre disposition et des progrès de ces technologies.

On peut dès lors essayer de distinguer différentes thématiques.

Les recherches à orientation immunologique

essaient de déterminer les mécanismes du dérèglement du système immunitaire dans la SEP. Elles se concentrent sur les lymphocytes régulateurs de la réaction immunitaire, sur les cellules présentatrices des antigènes aux lymphocytes, sur la caractérisation moléculaire des possibles auto-antigènes spécifiques de la SEP,

sur la possibilité de réactions croisées avec des agents extérieurs, sur la manière dont le cerveau est colonisé par les cellules inflammatoires et la possibilité d'éradiquer ces cellules retranchées derrière la barrière hémato-encéphalique. Le rôle du virus EBV fait aussi l'objet de nombreux travaux.

Les études génétiques

recherchent de nouveaux gènes de susceptibilité, des interactions entre les gènes protecteurs et les gènes favorisant l'éclosion de la maladie, l'interaction entre l'expression des gènes et des facteurs de l'environnement, la régulation de l'expression des gènes responsables des

réactions immunitaires dérégées. Ces études nécessitent la manipulation mathématique et statistique d'un nombre immense de données («big data») et donc de moyens statistiques et informatiques les plus sophistiqués.

Les recherches cliniques

gardent toute leur importance. La description de l'évolution de la maladie au long cours, la description des effets des traitements actuels après 20 ou 25 ans, la description d'effets secondaires inhabituels, l'épidémiologie de la maladie, son augmentation en prévalence et en

incidence, la découverte de nouveaux facteurs de risque dans l'environnement, les interactions avec le vieillissement des personnes, l'apport des techniques kinésithérapiques et de rééducation cognitive de manière rigoureuse... sont autant de sujets pour les neurologues cliniciens.

L'amélioration des techniques d'imagerie cérébrale

pour mieux mesurer non seulement la réaction inflammatoire, mais la dégénérescence secondaire des faisceaux nerveux, l'éventuelle remyélinisation, la stabilisation des processus

d'atrophie cérébrale, la détection de micro-lésions de la barrière hémato-encéphalique et de micro-foyers inflammatoires persistants.

L'étude des mécanismes de neurodégénérescence et de mort neuronale secondaires à l'inflammation et à la transection des fibres nerveuses

Ces études doivent se faire le plus souvent dans des modèles expérimentaux sur des rongeurs (souris ou rat).

L'étude des phénomènes de remyélinisation et des facteurs pouvant inhiber celle-ci

Stimuler la production d'oligodendrocytes matures, protéger la fibre nerveuse pour qu'elle puisse être remyélinisée, découvrir des facteurs stimulant cette reconstruction cérébrale.

La recherche de marqueurs d'inflammation et de dégénérescence

utilisable en routine clinique à partir de prélèvements de sang. Le dosage d'une protéine particulière des fibres nerveuses appelées « protéine légère des neurofilaments » (NFL) devient possible dans des échantillons sanguins et permettra de mesurer la gravité d'une poussée, l'importance des lésions des fibres nerveuses, la persistance d'une destruction axonale à bas bruit. Ce dosage sera disponible dans les prochaines années et sera certainement très utile pour déterminer le degré d'activité de la maladie et déterminer l'efficacité d'un traitement (un traitement efficace devrait normaliser les taux

de NFL dans le sang).

Une autre protéine intéressante est la protéine gliale acide fibrillaire (GFAP selon l'acronyme anglais) dont les taux augmentés dans le LCR sont en corrélation avec une SEP progressive sans poussées.

D'autres marqueurs immunitaires sont certainement nécessaires pour différencier les formes d'évolution agressive par rapport aux formes d'évolution modérée ou très lente afin de mieux adapter le traitement à chaque patient individuel.

Les études pharmacologiques

pour la mise au point de nouveaux médicaments neuroprotecteurs et favorisant la reconstruction de la myéline, pour améliorer l'efficacité et la spécificité des médicaments actuels, pour en diminuer les effets secondaires, pour en améliorer la facilité et le confort d'administration, et pour faciliter la pénétration de ces molécules dans le cerveau.



Question 19.

**Comment gérer
l'annonce du diagnostic ?**

**Quels en sont les enjeux
sur le plan émotionnel
et thérapeutique ?**



Un diagnostic précoce est capital. Mais il faut un diagnostic solidement établi, respectant les critères de diagnostic internationaux. Ce diagnostic n'est pas toujours facile comme on peut s'en rendre compte avec la longue liste des diagnostics différentiels à envisager puis à exclure méthodiquement.

« Je vous dirai tout (tout ce que je sais), mais laissez-moi le temps de collecter toutes les données nécessaires ».

Révéler le diagnostic est une évidence, mais pas n'importe comment, n'importe où, au téléphone par exemple, ni sans explications détaillées.

L'entrée dans la maladie et l'annonce du diagnostic brisent la flèche du temps, il y aura un avant et un après, et tout le but d'une médecine humaine sera d'aider la personne impliquée à accomplir l'effort d'un rebondissement.

Il ne s'agira pas de garder une juste distance mais **une juste proximité** avec cette personne, au-delà des éléments objectifs de la maladie, en tenant compte de sa personnalité, de ses projets, de ses aspirations, de son environnement social et affectif.

Ceci est vrai pour le médecin traitant, le neurologue, les autres médecins spécialistes, l'ensemble du personnel paramédical.

Bien sûr, l'annonce du diagnostic peut entraîner une détresse psychologique réactionnelle (*voir question 12 p.45*).

Mais elle peut aussi provoquer un soulagement, dans la mesure où l'on peut mettre des mots sur des symptômes et des ressentis, lever une incertitude, définir une voie à suivre.

Au moment même de l'annonce du diagnostic, il faut définir avec la personne concernée les éléments **statistiques** de bon pronostic et de moins bon pronostic qui lui sont propres, afin de choisir le traitement le plus adéquat.

Sont des éléments de bon pronostic le fait de commencer la maladie avant l'âge de 40 ans (et encore mieux avant 30 ans), d'être de sexe féminin (la maladie est moins fréquente chez l'homme mais plus handicapante), d'avoir un taux sanguin de vitamine D normal, d'être non-fumeur, de ne pas souffrir d'une autre maladie associée (hypertension artérielle, obésité, troubles psychiatriques).

Les formes rémittentes ont un meilleur pronostic que les formes d'emblée progressive, et une fréquence faible des poussées durant les deux premières années (aucune ou une au maximum) indique une maladie moins agressive.

Par contre, un intervalle de moins de 6 mois entre la poussée initiale et la deuxième poussée est un facteur défavorable. **Une récupération complète d'une poussée** est aussi le signal d'une maladie moins handicapante. Une échelle EDSS inférieure ou égale à 2 (sur base de l'examen neurologique clinique au moment du diagnostic) est un élément de bon pronostic.

Si les symptômes initiaux ne sont PAS dus à une lésion dans le cervelet, le tronc cérébral ou la moelle épinière, ou si ces symptômes ne sont provoqués que par une seule lésion, le pronostic en sera meilleur. Par contre, il est plus réservé en cas de troubles cognitifs (mémoire, orientation, concentration, planification).

Les images IRM sont aussi importantes dans l'établissement du pronostic.

Si au moment du diagnostic on n'observe que 1 à 4 lésions sans prise de produit de contraste, sans lésion dans le cervelet, le tronc cérébral ou la moelle épinière, sans lésion nécrosante appelée « black hole », le pronostic sera meilleur que dans les situations inverses. L'absence de bandes oligoclonales dans le LCR sera de meilleur pronostic, de même qu'une épaisseur normale de la couche de fibres nerveuses de la rétine mesurée par « *Optical Coherence tomography* ».

Sur base de l'ensemble de ces données, on pourra décider.

- **Soit (rarement) de ne pas traiter**, par exemple en cas de souhait d'une grossesse imminente, ou de surseoir provisoirement un traitement éventuel en contrôlant l'évolution de la maladie par une IRM réalisée 4 à 6 mois plus tard.

- **Soit d'entamer un traitement immunomodulateur de première ligne** ou de « moyenne efficacité », qui peut parfaitement suffire pour la personne concernée, mais qui peut faire l'objet d'une escalade thérapeutique si des indices cliniques ou radiologiques montrent une activité persistante de la maladie.

- **Soit d'initier d'emblée un traitement puissant de seconde ligne** dit « de haute efficacité », si les éléments observés sont défavorables, mais en établissant toujours une balance bénéfice/risques, nécessaire pour empêcher une atrophie cérébrale progressive et irréversible.

Quand la maladie est inactivée et stabilisée, on peut retourner vers un traitement de moyenne efficacité ou un suivi clinique et radiologique rigoureux afin de détecter la moindre reprise d'une inflammation intra-cérébrale.

Il reste donc bien des incertitudes quant aux meilleurs choix thérapeutiques à l'échelle individuelle.

Mais il faudra toujours essayer d'arriver à une **décision médicale partagée** : « je vous dirai tout ce que je sais, je vous aiderai à définir vos préférences et ce dont vous ne voulez absolument pas, et je vous dirai aussi le traitement qui me paraît le plus indiqué pour vous.

Mais la décision finale vous revient et je vous aiderai à sa mise en pratique ».

Ne pas imposer un traitement, ne pas faire de l'intrusion médicale. Après le transfert de connaissances, nous parlons d'égal à égal.

Cette décision médicale partagée est l'idéal à atteindre. Elle n'est pas toujours possible en cas de déni de la maladie ou d'une difficulté d'en appréhender les graves conséquences potentielles. Il faudra parfois se montrer directif tout en essayant de convaincre !



Question 20.

**Quel message
les chercheurs
et les médecins
pourraient transmettre aux
personnes atteintes de SEP ?**



Le premier message est celui d'un **optimisme raisonné.**

Durant ces 25 dernières années, les progrès dans notre connaissance de la maladie et les progrès thérapeutiques ont été remarquables, et il est certain que ces progrès se poursuivront dans les prochaines années.

Cette évolution positive a été réalisée malgré la complexité extrême de la maladie dont il a fallu révéler petit à petit les pièces du puzzle.

Le travail n'est certainement pas terminé mais les perspectives sont de mieux en mieux définies et un nombre de plus en plus important de chercheurs et de neurologues s'intéressent à la maladie et y investissent leur temps et leur énergie.

Un message plus spécifiquement adressé aux personnes atteintes de SEP est de **ne pas baisser les bras**, d'être suivi régulièrement par un neurologue traitant (auquel on sera lié par un « contrat de confiance »), de poursuivre une kinésithérapie d'entretien, de rechercher les meilleurs traitements symptomatiques.

Même si nous savons que nos moyens thérapeutiques restent limités pour les formes de la maladie ayant évolué depuis de nombreuses années et pour les formes progressives de celle-ci.

Un autre message est **d'essayer de rester dans le rationnel et non dans l'émotionnel** lorsque l'on parle de nouveaux traitements, de nouvelles possibilités thérapeutiques...

Notre médecine doit rester basée sur **l'objectivité** de la démarche scientifique et cette dernière nécessite d'examiner de **manière critique** toutes les « nouveautés » et d'exiger qu'elles soient **confirmées** par d'autres chercheurs indépendants ou par une 2^{ème} étude menée indépendamment sur un groupe différent de patients. L'emballage souvent médiatique pour des techniques simplistes ne peut être que source de déception.

Nous espérons tous, patients SEP, chercheurs, neurologues, que la prochaine génération soit débarrassée de cette maladie et nous devons unir nos forces pour mieux la connaître et ainsi mieux la combattre et finalement l'éradiquer.



GLOSSAIRE

Acides aminés : molécules qui entrent dans la composition des protéines grâce à leur assemblage par une liaison appelée « peptidique ».

Anticorps monoclonal : anticorps qui provient d'un seul clone, c'est-à-dire de la prolifération d'un seul lymphocyte, réagissant exclusivement contre une seule cible, c'est-à-dire contre un seul antigène. Ces clones peuvent être multipliés à volonté en cultures cellulaires. Les anticorps produits peuvent être modifiés chimiquement (« humanisés ») et utilisés comme médicaments.

Antigène : toute molécule étrangère à l'organisme ou toute molécule de l'organisme modifiée ou altérée (par exemple, par un agent infectieux ou une transformation tumorale), susceptible d'engendrer une réaction immunitaire.

Bandes oligoclonales : anticorps fabriqués à l'intérieur du SNC, proportionnellement plus abondants dans le LCR que dans le sang. Ils apparaissent sous forme de bandes quand on sépare les protéines du LCR dans un champ électrique.

Déficit thermo-algique : perte de la sensibilité au chaud, au froid et à la douleur dans un territoire cutané plus ou moins étendu, alors que la sensibilité tactile, vibratoire et à la pression est conservée.

Fluorangiographie : technique de visualisation des petits vaisseaux sanguins grâce à l'injection intraveineuse d'un produit fluorescent.

Gènes et Génome humain : celui-ci est composé de 23 paires de chromosomes qui sont présentes dans toutes les cellules du corps humain. Les chromosomes sont constitués d'enchaînement de gènes nécessaires au bon fonctionnement de chaque cellule.

Quand ils sont traduits, ils induisent la synthèse de protéines spécifiques. Cette transcription varie d'un organe à l'autre et n'est pas la même dans une cellule nerveuse ou dans une cellule de la peau ou du foie...

Lésions inflammatoires focales : lésion focale : lésion bien localisée avec des limites nettes. C'est le cas pour la majorité des plaques de SEP.

Liquide céphalo-rachidien (LCR) : liquide clair, eau de roche, sécrété par les plexus choroïdes dans les ventricules cérébraux, d'un volume de 120 à 150 ml, renouvelé entièrement 3 à 4 fois par jour, et entourant complètement le cerveau et la moelle épinière.

Lymphocyte : cellule du système immunitaire responsable des réactions de défense de l'organisme contre les substances qu'il considère comme étrangères. Les lymphocytes appartiennent à la famille des leucocytes (globules blancs). Ils représentent 20 à 30 % des leucocytes du sang.

Ils se divisent en deux grandes familles : les lymphocytes T et les lymphocytes B.

Macrophage : toute cellule d'origine monocyttaire ou microgliale capable d'incorporer des antigènes étrangers ou des débris cellulaires pour les éliminer et les détruire, grâce à des réactions enzymatiques.

Microglie : ce terme désigne l'ensemble des cellules microgliales, qui sont des cellules normalement présentes dans le cerveau et la moelle épinière. Quand elles sont activées, elles acquièrent des propriétés de macrophage et peuvent capter et détruire des débris de myéline ou d'autres cellules.

Monocytes : troisième type de globules blancs en importance (après les neutrophiles et les lymphocytes), qui fait partie de l'immunité innée (captation de virus, bactéries, corps étrangers ; activateurs de lymphocytes). Quand ils migrent dans un tissu, ils se transforment en macrophages résidents.

Motoneurones : cellules nerveuses situées dans la partie antérieure de la moelle épinière, uniquement motrices, dont les axones innervent les muscles squelettiques.

Neurotrophe : agent infectieux ayant un tropisme spécifique pour des cellules du système nerveux.

Polymère : macro-molécule constituée de la répétition d'une chaîne de molécules semblables.

Prévalence : nombre total de cas d'une maladie dans une population à un moment donné.

Réplication virale : multiplication des virus.

Système majeur d'histocompatibilité ou **système HLA** (*Human Leucocyte Antigen*). Il s'agit d'une partie du génome qui conduit à la synthèse de protéines particulières localisées à la surface des lymphocytes et d'autres cellules du système immunitaire. Il a été découvert par l'étude du rejet des greffes. Pour éviter un tel rejet, il faut des systèmes « compatibles ».

Système nerveux central (SNC) : il est constitué par le cerveau et ses deux hémisphères, le cervelet, le tronc cérébral, la moelle épinière et les nerfs optiques, par opposition au système nerveux périphérique (SNP) comprenant les racines nerveuses, les plexus et les nerfs périphériques.

Transsection axonale : section complète d'un axone (dit « transsecté ») par une réaction inflammatoire ou un traumatisme ou une compression aiguë. Elle entraîne la dégénérescence et la mort du fragment distal (en aval) et éventuellement celles du fragment sus-jacent (en amont) jusqu'à la cellule nerveuse dont il provient.

Tropisme : orientation spécifique d'un agent infectieux vers une cible ou un type cellulaire particulier.

Troubles ioniques : déséquilibre entre les entrées et les sorties des ions dans les cellules de l'organisme. Ces troubles peuvent être à l'origine de différents symptômes.

Virus JC : virus présent chez environ 50 % de la population, qui ne provoque pas de maladie, sauf très rarement, quand le système immunitaire est très affaibli, soit par une maladie (leucémie, lymphome, Sida), soit par des médicaments immunosuppresseurs. Il s'agit alors d'une encéphalite car le virus infecte et détruit l'oligodendrocyte responsable de la fabrication de la gaine de myéline (LeucoEncéphalite Multifocale Progressive ou LEMP). Le virus a été isolé pour la première fois à partir du cerveau d'un patient atteint de LEMP dans le cas d'un lymphome, dont les initiales étaient JC.

LA SCLÉROSE EN PLAQUES EN



QUESTIONS

Brochure rédigée par le **Pr Christian SINDIC**,
Président de la Fondation Charcot/Vaincre la SEP
Maquette et mise en page : **Marie-Pierre Sokal**

© Ligue Belge de Sclérose en Plaques

Toute reproduction, même partielle, est interdite sans autorisation préalable.

Editeur responsable : **Patricia MILARD - GILLARD**

Dépôt légal : D/2025/4961/1

Ligue Belge de la Sclérose en Plaques - C. F. ASBL

rue des Linottes 6 - 5100 NANINNE

www.liguesep.be - Tél. 081/40 15 55



Brochure également disponible
au Grand Duché du Luxembourg via

