



Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2024

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)**

présentée et soutenue publiquement
le 16 février 2024 à POITIERS
par **Monsieur DAILLIER Etienne**

État des lieux des projets de recherche clinique sur la
sclérose en plaques en France durant l'année 2023

Composition du jury :

Président :

Madame RAGOT Stéphanie, Professeur universitaire et praticien hospitalier en Santé publique, Docteur en Pharmacie.

Membres :

Monsieur GUILLARD Jérôme, Professeur universitaire en pharmaco-chimie, Docteur en Pharmacie.

Monsieur LECŒUVRE Adrien, Médecin de santé publique, Docteur en médecine.

Directeur de thèse :

Madame PAGE Guylène, Professeur universitaire en Biologie cellulaire et Biothérapie, Docteur en Pharmacie





Université
de Poitiers



« ***Mari transve mare, hominibus semper prodesse*** »

Devise de l'école du service de santé des armées de Bordeaux



LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2023-2024

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, biostatistiques
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle - Référent relations internationale
- PAIN Stéphanie, toxicologie
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie (HDR)
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGÉ Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – Référente CNAES et Responsable du dispositif COME'in - **référente égalité-diversité**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie (HDR)
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

Enseignement de l'anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

A.T.E.R (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- ARANZANA-CLIMENT Vincent, pharmacologie
- KAOUAH Zahyra, bactériologie
- MOLINA PENA Rodolfo, pharmacie galénique



Remerciements

Je tiens à présenter mes plus sincères remerciements,

Au Pr Guylène Page, pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour ses conseils et sa relecture avisée durant sa rédaction. Plus généralement, pour son implication pour les étudiants en pharmacie de Poitiers, et pour son accompagnement dans mon parcours depuis la création de la filière recherche. Je lui suis infiniment redevable ;

Aux membres et à la présidente du jury de cette soutenance de thèse pour avoir consenti à évaluer ce travail et d'officier pour ce moment si important pour tout pharmacien. J'espère que mon travail a été à la hauteur de leurs espérances ;

À l'ensemble du corps enseignant de la faculté de médecine et pharmacie de Poitiers, pour ses longues années d'enseignements suivies depuis 2014. Je me permets un remerciement particulier au Pr Jérôme Guillard pour son suivi et ses encouragements depuis mon entrée en 2^{ème} année ;

Au Pr Stéphanie Ragot, à l'équipe pédagogique et aux étudiants du Master 2 ECMPS, à qui je dois une bonne partie de mes connaissances dans le domaine de la recherche clinique. Ce fut un sincère plaisir de conclure ma dernière année étudiante à leurs côtés. Je m'autorise une salutation toute confraternelle au Dr Arthur Nicol, à M. Robin Antoine et à Mme Manon Frisch, docteurs en devenir ;

À l'ensemble des équipes de la Pharmacie du Cap Ferret et de la Pharmacie des Arches, bien que je n'ai pas fait de l'officine ma voie d'exercice, exercer à leurs côtés m'a permis de prendre conscience de mon envie de m'impliquer dans le soin du patient, et de développer une importante partie de mes connaissances pharmaceutiques ;

Au Service de Recherche Clinique de l'Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild au sein duquel j'ai découvert le monde de la recherche clinique, établi les bases de mes connaissances de ce domaine. Au Dr Amélie Yavchitz, à Mme Lucia Lopes, à Mme Ornellia Mophawé et à M. Gregory Torkomian. Je vous dois en grande partie d'être devenu le professionnel de santé que je suis aujourd'hui. Au Dr Aurélie Malon, au Dr Hélène Villain, à Mme Elodie Vaysset, à Mme Lucie Bernard, à Mme Zineb Ali, à Mme Pauline Alexandre et à Mme Jessica Guillaume : ces 18 mois n'auraient jamais été pareils sans elles ;



À l'Unité de Recherche Clinique du Pr. Lamiae Grimaldi, pour cette nouvelle expérience professionnelle de chef de projet. Merci pour la confiance accordée. Au Dr Adrien Lecœuvre, pour son aide précieuse et sa sincère bienveillance ;

Aux amis de ma famille, Dr Jean-Marc Delmas, Mme Anne-Valérie De Chazal et Dr Laurent Boillet pour leur amitié et leur soutien depuis tant d'années ;

À mes amis d'Angoulême, que je ne citerai pas par peur d'en oublier, à qui je dois des années inoubliables et que je prends tant de plaisir à retrouver au fil des ans. À Diane, pour nos débuts ensemble dans l'aventure de la santé, qu'elle a réussi bien plus brillamment que moi ;

À mes amis de Poitiers, sans qui ces années d'études n'auraient pas eu la même saveur. Il est difficile de résumer tout ce qui a fait de ces 8 ans et demi une période inoubliable de ma vie. J'espère pouvoir conserver ce lien qui nous unit encore longtemps. À Valentin X. et Alexandre pour notre plus belle galère. À Camille pour notre duo improbable en TP. À Mathieu et Valentin S. pour notre trio de la filière recherche. À Lou et Agathe, à qui je n'exprime jamais assez mon amitié. À Emeric, Alexandra et Henri, avec qui l'aventure continue à Paris ;

À mes grands-parents, mes tantes, mes oncles, mes cousines et mes cousins de Bordeaux, de Rennes et du Bassin d'Arcachon, pour leur amour et leur encouragement depuis toujours. J'espère être la hauteur de ce qu'ils ont tous et toutes déjà accompli, ou seront amené à accomplir de leurs côtés ;

À mes arrière-grands-parents, qui ne sont plus là, mais que je n'oublie pas ;

À mon frère, Amaury, pour son accompagnement silencieux mais indéfectible tout au long de nos aventures ;

À ma sœur, Constance, pour toutes nos années de vie commune, collégiennes comme estudiantines, et pour la confiance aveugle que nous partageons l'un pour l'autre ;

À mes parents, à qui je dois tout. Rien n'aurait été possible sans eux. Je ne serai jamais assez reconnaissant pour leurs sacrifices, leur soutien, leur confiance pourtant souvent trahie mais infailliblement renouvelée, et leur amour inébranlable. Merci.

À Sophie, qui m'a profondément changé, et à qui je dois la personne que je suis aujourd'hui. Pour tout ce qu'elle a mis de côté pour moi et pour l'histoire que nous sommes amenés à continuer d'écrire ensemble. Je t'aime.

Tables des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	13
LISTE DES FIGURES	16
LISTE DES TABLEAUX	17
INTRODUCTION.....	18
I. GÉNÉRALITÉS SUR LA SCLÉROSE EN PLAQUES	20
I.1. LA MALADIE	20
I.1-1 Définition	20
I.1-2 Socio-épidémiologie	20
I.1-3 Facteurs favorisants	21
I.1-3-1 Facteurs génétiques	21
I.1-3-2 Facteurs environnementaux	21
I.1-4 Les mécanismes physiopathologiques	22
I.2 LES SYMPTÔMES.....	24
I.2-1 Les trois formes de SEP.....	24
I.2-1-1 Poussées et progression	24
I.2-1-2 Forme récurrente-rémittente	25
I.2-1-3 Forme primaire-progressive	25
I.2-1-4 Forme secondairement progressive	26
I.2-2 Symptômes cliniques	26
I.2-2-1 Atteintes visuelles.....	26
I.2-2-2 Atteintes sensitivomotrices	26
I.2-2-3 Troubles de l'équilibre et de la marche	27
I.2-2-4 Troubles sphinctériens et sexuels	28
I.2-3 Symptômes invisibles	28
I.2-3-1 Fatigue	28
I.2-3-2 Douleurs.....	29
I.2-3-3 Troubles cognitifs.....	29
I.2-3-4 Troubles psychiatriques	30
I.3 LE DIAGNOSTIC	31
I.3-1 Principes des critères diagnostiques de la SEP	31



I.3-1-1 Critères diagnostiques de Mac Donald	31
I.3-1-2 Principes fondamentaux de l'imagerie IRM pour la SEP	32
I.3-2 Diagnostic des SEP-RR	33
I-3-2-1 Critères cliniques.....	33
I-3-2-2 Critères d'imagerie.....	33
I.3-2-3 Marqueurs biologiques	34
I.3-3 Diagnostic des SEP progressives	34
I.3-3-1 Critères cliniques	34
I.3-3-2 Critères d'imagerie	34
I.3-3-3 Marqueurs biologiques	34
I.4 LA PRISE EN CHARGE.....	35
I.4-1 Stratégie thérapeutique	35
I.4-2 Prise en charge des poussées.....	36
I.4-3 Traitements modificateurs de la maladie	37
I.4-3-1 Traitements immunomodulateurs de première ligne	37
I.4-3-1-1 Interférons β	37
I.4-3-1-2 Acétate de glatiramère	38
I.4-3-2 Traitements à finalité immunosuppressive de première ligne	38
I.4-3-2-1 Ponésimod.....	38
I.4-3-2-2 Diméthyl fumarate.....	39
I.4-3-2-3 Teriflunomide.....	39
I.4-3-3 Traitements immunosuppresseurs de deuxième ligne	39
I.4-3-3-1 Fingolimod.....	39
I.4-3-3-2 Natalizumab	40
I.4-3-3-2 Ofatumumab.....	41
I.4-3-3-2 Ocrélizumab	41
I.4-3-4 Traitements immunosuppresseurs de troisième ligne.....	42
I.4-3-4-1 Cladribine.....	42
I.4-3-4-2 Mitoxantrone	42
I.4-3-4-3 Alemtuzumab	43
I.4-3-5 Traitements immunosuppresseurs hors AMM	43
I.4-4 Prise en charge symptomatique.....	44
I.4-4-1 Évaluation de l'intensité du handicap.....	44



I.4-4-2 Prise en charge des symptômes cliniques	45
I.4-4-2-1 Atteintes sensitivo-motrices	45
I.4-4-2-2 Troubles de l'équilibre et de la marche	46
I.4-4-2-3 Troubles sphinctériens et sexuels	46
I.4-4-2-4 Troubles oculaires	47
I.4-4-3 Prise en charge des symptômes invisibles	47
I.4-4-3-1 Fatigue	47
I.4-4-3-2 Douleurs.....	48
I.4-4-3-3 Troubles cognitifs.....	48
I.4-4-3-4 Troubles psychiatriques	48
II. RECHERCHE INTERVENTIONNELLE	49
II.1 LES TRAITEMENTS MODIFICATEURS DE LA MALADIE	50
II.1-1 Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase de Bruton	50
II.1-1-1 Contexte.....	50
II.1-1-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques	50
II.1-1-3 Études en cours	51
II.1-2 Masitinib	53
II.1-2-1 Contexte.....	53
II.1-2-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques	53
II.1-2-3 Étude en cours.....	53
II.1-3 Siponimod.....	54
II.1-3-1 Contexte.....	54
II.1-3-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques	54
II.1-3-3 Études en cours	54
II.1-4 Frexalimab	55
II.1-4-1 Contexte.....	55
II.1-4-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques	55
II.1-3-3 Étude en cours.....	56
II.1-5 Testostérone	57
II.1-5-1 Contexte.....	57
II.1-5-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques	57
II.1-5-3 Étude en cours.....	58



II.1-6 Rituximab	58
II.1-6-1 Contexte.....	58
II.1-6-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques	59
II.1-6-3 Étude en cours.....	59
II.1-7 Inhibiteurs de la receptor-interacting protein kinase 1	59
II.1-7-1 Contexte.....	59
II.1-7-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques	60
II.1-7-3 Étude en cours.....	60
II.1-7-3-1 Design de l'étude	60
II.1-7-3-2 Chaînes légères de neurofilaments sériques	60
II.2 LA PRISE EN CHARGE ET L'EXPLORATION DES SYMPTÔMES	61
II.2-1 Troubles sphinctériens et sexuels.....	61
II.2-1-1 Tamsulosine	61
II.2-1-1-1 Contexte.....	61
II.2-1-1-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques	61
II.2-1-1-3 Étude en cours.....	61
II.2-1-2 Neuro-stimulation tibiale transcutanée.....	62
II.2-1-2-1 Contexte.....	62
II.2-1-2-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques	62
II.2-1-2-3 Étude en cours.....	63
II.2-1-3 Évaluation de la sensation vésicale	63
II.2-1-3-1 Contexte.....	63
II.2-1-3-2 Étude en cours.....	63
II.2-1-4 Irrigation trans-anale	64
II.2-1-4-1 Contexte.....	64
II.2-1-4-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques	64
II.2-1-4-3 Étude en cours.....	64
II.2-1-5 Réserve ovarienne	65
II.2-1-5-1 Contexte.....	65
II.2-1-5-2 Étude en cours.....	65
II.2-1-6 Difficultés sexuelles	65
II.2-1-6-1 Contexte.....	65
II.2-1-6-2 Étude en cours.....	66



II.2-2 Fatigue	66
II.2-2-1 Fatigue neuromusculaire et fatigue chronique.....	66
II.2-2-1-1 Contexte.....	66
II.2-2-1-2 Étude en cours.....	66
II.2-2-2 Cryothérapie.....	67
II.2-2-2-1 Contexte.....	67
II.2-2-2-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques	67
II.2-2-2-3 Étude en cours.....	68
II.2-2-3 Exercices individualisés	69
II.2-2-3-1 Contexte.....	69
II.2-2-3-2 Étude en cours.....	69
II.2-3 Troubles cognitifs.....	69
II.2-3-1 Relation troubles cognitifs et marqueurs IRM.....	69
II.2-3-1-1 Contexte.....	69
II.2-3-2-1 Étude en cours.....	70
II.2-3-2 Reconnaissance des émotions	70
II.2-3-2-1 Contexte.....	70
II.2-3-2-2 Étude en cours.....	71
II.2-3-4 <i>Serious game</i> et logiciels de remédiation	71
II.2-3-4-1 Contexte.....	71
II.2-3-4-2 Études en cours	72
II.2-3-4-2-1 E-SEP	72
II.2-3-4-2-2 SEPIA.....	72
II.2-3-4-2-3 TELECOG-MS	73
II.2-4 Sphère neuropsychiatrique.....	74
II.2-4-1 Impact de la maladie sur l'identité personnelle	74
II.2-4-1-1 Contexte.....	74
II.2-4-1-2 Étude en cours.....	74
II.2-4-2 Impact des troubles neuropsychologiques	75
II.2-4-2-1 Contexte.....	75
II.2-4-2-2 Étude en cours.....	75
II.2-5 Autres symptômes.....	76
II.2-5-1 EBV et lymphocytes T cytotoxiques autologues spécifiques.....	76



II.2-5-1-1 Contexte.....	76
II.2-5-1-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques	76
II.2-5-1-3 Étude en cours.....	76
II.2-5-2 Combinaison de stimulation nerveuse électrique transcutanée	76
II.2-5-2-1 Contexte.....	76
II.2-5-2-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques	77
II.2-5-2-3 Étude en cours.....	77
II.2-6 Arrêt des traitements modificateurs lors de formes inactives.....	77
II.2-6-1 Contexte.....	77
II.2-6-2 Étude en cours.....	78
II.3 LE DIAGNOSTIC, LE SUIVI ET L'ÉTUDE DE LA MALADIE	79
II.3-1 Éléments et outils de diagnostic.....	79
II.3-1-1 Vidéo-oculographie.....	79
II.3-1-1-1 Contexte.....	79
II.3-1-1-2 Mécanisme impliqué dans la sclérose en plaques.....	79
II.3-1-1-3 Étude en cours.....	79
II.3-1-2 Focalisation isoélectrique des larmes en population pédiatrique.....	80
II.3-1-2-1 Contexte.....	80
II.3-1-2-2 Étude en cours.....	80
II.3-2 Etiologie et marqueurs physiopathologiques.....	81
II.3-2-1 Lymphocytes B régulateurs et voie de signalisation des IL-2	81
II.3-2-1-1 Contexte.....	81
II.3-2-1-2 Mécanisme impliqué dans la sclérose en plaques.....	81
II.3-2-1-3 Étude en cours.....	81
II.3-2-2 Différenciation des lymphocytes B en plasmocytes	82
II.3-2-2-1 Contexte.....	82
II.3-2-2-2 Mécanisme impliqué dans la sclérose en plaques.....	82
II.3-2-2-3 Étude en cours.....	82
II.3-2-3 Lien entre les caractéristiques et la pathogénicité des lymphocytes	83
II.3-2-3-1 Contexte.....	83
II.3-2-3-2 Études en cours	83
II.3-2-3-2-1 T4MS	83
II.3-2-3-2-2 OUTCOMES	83



II.3-2-4 Expression des micro-ARN	84
II.3-2-4-1 Contexte.....	84
II.3-2-4-2 Mécanismes impliqués dans la sclérose en plaques	85
II.3-2-4-3 Étude en cours.....	86
II.3-3 Études IRM.....	86
II.3-3-1 Contexte.....	86
II.3-3-2 Etudes en cours	86
II.3-3-2-1 Optimisation des examens IRM.....	86
II.3-3-2-1-1 WHINUME.....	86
II.3-3-2-1-2 ihMTMS	87
II.3-3-2-1-3 ESPOIR 1-5 et ESPOIR 2	88
II.3-3-2-1-4 ERESI.....	88
II.3-3-2-1-5 COPEQ-MS	89
II.3-3-2-2 Etude du paradoxe clinico-radiologique.....	90
II.3-3-2-2-1 MS-TRACTS	90
II.3-3-2-2-2 SEP-IRM	90
II.3-3-2-2-3 MSGM7T.....	91
II.4 LES ÉTUDES POST-AMM.....	91
II.4-1 Études des effets sur le long terme.....	92
II.4-2 Extension de l'AMM vers un usage pédiatrique.....	93
II.4-3 Autres ajouts ou modifications des RCP	94
II.4-4 Extension de l'AMM vers d'autres formes de SEP	95
II.4-5 Prolongation des études initiales.....	95
III. RECHERCHE OBSERVATIONNELLE	96
III.1 LA FONDATION EDMUS ET L'OFSEP.....	96
III.1-1 Concept.....	96
III.1-2 Intérêt	96
III.1-3 Études en cours.....	97
III.1-3-1 Cohortes de haute et très haute définition	97
III.1-3-1-1 OFSEP-HD	97
III.1-3-1-2 OFSEP-VHD	98
III.1-3-2 Investigation des biomarqueurs	98



III.1-3-2-1 Volume des noyaux thalamiques	98
III.1-3-2-2 Plateforme de quantification des sNFL et des GFAP	99
III.1-3-2-3 Dosage des sNFL et des GFAP lors d'étapes de la SEP	99
III.1-3-3 Sécurité du natalizumab durant la grossesse	100
III.1-3-4 Surveillance de la progression silencieuse	100
III.1-3-5 Impact du COVID-19 sur le soin et l'environnement.....	101
III.1-3-6 Répercussions des inégalités socio-territoriales	102
III.1-3-7 Suivi gynécologique chez les patientes atteintes d'une SEP.....	102
III.1-4 Registres	103
III.1-4-1 Définition d'un registre.....	103
III.1-4-2 Registre lorrain de la SEP	103
III.1-4-3 Registre français des suivis des grossesses durant une SEP	104
III.2 LA SURVEILLANCE MÉDICAMENTEUSE.....	104
III.2-1 Programme d'observation du natalizumab.....	104
III.2-2 Injection du natalizumab à domicile	105
III.2-3 Grossesses sous fingolimod.....	106
III.2-4 Facteur pharmacogénétique de l'hépatotoxicité du fingolimod	106
III.2-5 Adhérence thérapeutique	107
III.3 L'EXPLORATION DE LA MALADIE	107
III.3-1 Biomarqueurs d'intérêts	107
III.3-1-1 Rôle du récepteur 5-HT7 dans les mécanismes inflammatoires.....	107
III.3-1-1-1 Contexte	107
III.3-1-1-2 Étude en cours.....	109
III.3-1-2 NFL, GFAP et atrophie de la macula.....	109
III.3-2 Asymétrie motrice.....	110
III.4 LES AVANCÉES TECHNOLOGIQUES	111
III.4-1 Pronostic des nouveaux patients diagnostiqués <i>via</i> smartphone	111
III.4-2 Evaluation de la capacité de marche	111
CONCLUSION	113
BIBLIOGRAPHIE/SITOGGRAPHIE	121
RESUME.....	135
SERMENT DE GALIEN	136

Liste des abréviations

- ADN : Acide désoxyribonucléique
- Ac anti-CD40L : Anticorps monoclonal antagoniste du ligand du CD40
- Ag : Antigène
- AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
- AMH : Hormone antimüllérienne
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- AP-HM : Assistance Publique Des Hopitaux de Marseille
- AP-HP : Assistance publique des hôpitaux de Paris
- ARSEP (Fondation) : Fondation pour l'Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques
- ARN : Acide ribonucléique
- ASMR : Amélioration du service médical rendu
- BHE : Barrière hémato-encéphalique
- Bregs : Lymphocytes B régulateurs
- BOC : Bandes oligoclonales
- BTK : Tyrosine Kinase de Bruton (*Bruton Tyrosine Kinase*)
- BTKi : Inhibiteurs de la *Bruton Tyrosine Kinase*
- CD40L : Ligand du CD40
- CHU : Centre hospitalo-universitaire
- CMcD : Critères de MacDonald
- CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
- CMH-I : Complexe majeur d'histocompatibilité de classe I
- DIS : Dissémination intra-spatiale
- DIT : Dissémination intra-temporelle
- DM : Dispositif médical
- EBV : Epstein-Barr Virus
- EDSS : *Expanded Disability Status Scale*
- EI : Effet indésirable
- EvI : Évènement indésirable grave
- FGAPSIR : *Fast Gray Matter Acquisition in Phase-Sensitive T1 Inversion Recovery*
- FLAIR : *Fluid attenuated inversion recovery*
- FSE : *Fast spin echo*



- GFAP : Protéines d'acide fibrillaire gliale
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HFAR : Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild
- HLA : Antigènes des leucocytes humains (*Human Leucocyte Antigen*)
- IDO : Indoleamine 2,3-dioxygénase
- IFN : Interféron
- Ig : Immunoglobuline
- ihMT : Transfert d'aimantation inhomogène
- IL : Interleukine
- IM : Intra-musculaire
- IPSS : *International Prostate Symptom Score*
- IRM : Imagerie par résonnance magnétique
- ITA : Irrigation trans-anale
- IV : Intraveineuse
- JCV : *John Cunningham virus*
- QUIN : Acide quinoléique
- LB : Lymphocytes B
- LCR : Liquide céphalo-rachidien
- LEMP : leucoencéphalopathies multifocales progressives
- LLC : Leucémie lymphoïde chronique
- LT : Lymphocytes T
- miR : Micro-ARN
- MPR : Médecine physique et de réadaptation
- MPRAGE WPN : *White-Matter-Nulled Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo*
- MSST : *Multiple Sclerosis Screen Test*
- MT : *Magnetization transfer*
- MTA : Myélite transverse aigue
- NORB : Névrite optique rétrobulbaire
- NTP : Neurostimulation tibiale postérieure
- OFSEP : Observatoire Français de la Sclérose en Plaques
- OFSEP-HD : Cohorte haute définition de l'OFSEP
- OFSEP-VHD : Cohorte *very high definition* de l'OFSEP
- PEC : Prise en charge



- PL : Ponction lombaire
- PO : Per os
- PSIR : *Phase-Sensitive T1 Inversion Recovery*
- Rc 5-HT7 : Récepteur de la sérotonine
- RIPK-1 : *Receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1*
- RIPK-1i : Inhibiteurs du *receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1*
- S1P : Sphingosine-1-phosphate
- SC : Sous-cutanée
- SCI : Syndrome clinique isolé
- SEP : Sclérose en plaques / MS : *Multiple Sclérosis*
- SEP-PP : Sclérose en plaques primaire-progressive
- SEP-RR : Sclérose en plaques récurrente-rémittente
- SEP-SP : Sclérose en plaques secondairement progressive
- SIMOA : *Single molecule array*
- SIS : soins intestinaux standards
- SMR : Service médical rendu
- SNC : Système nerveux central
- sNFL : *Serum neurofilament light chains*
- SRI : Syndrome radiologique isolé
- STAT3 : *Signal transducer end activator of transcription 3*
- T : Tesla
- T1 : Temps de relaxation longitudinale
- T2 : Temps de relaxation transversale
- TDL : Troubles du langage
- TGF : *Transforming growth factor*
- TNF : Facteur de nécrose tumorale (*Tumor Necrosis Factor*)
- TRP : Tryptophane
- VOG : Vidéo-oculographie
- 5-HT : 5-hydroxytryptamine (Sérotonine)

Liste des figures

Figure 1 : Principaux mécanismes incriminés dans la physiopathologie de la SEP ⁴⁴	24
Figure 2 : Récapitulatif de la stratégie thérapeutique telle qu'énoncée dans les recommandations du Vidal en 2022.	36
Figure 3 : Classification des différents protocoles de recherche interventionnelle répertoriés sur Clinicaltrials.gov en France au 15 avril 2023.	49
Figure 4 : Implication du ligand CD40 dans les mécanismes inflammatoires et auto-immuns de la SEP.	56
Figure 5 : Implication des micro-ARN dans les mécanismes physiopathologiques des LT et des macrophages, responsables des phénomènes d'inflammation et de démyélinisation dans la SEP.	85
Figure 6 : Observation du signe de la veine centrale lors de l'examen IRM de patients atteints de SEP ¹⁷⁸	89
Figure 7 : Causes et conséquences physiopathologiques du déficit en sérotonine lié aux mécanismes neuro-inflammatoires ¹⁸³	108
Figure 8 : Catégories des essais cliniques portant sur la SEP en France, selon l'ARSEP, en juin 2022.	114
Figure 9 : Répartition des promoteurs des études académiques sur la SEP en France, selon les essais enregistrés sur ClinicalTrials.gov au 15 avril 2023.	115
Figure 10 : Effectifs et pourcentages des essais cliniques sur la SEP en France, menés par les différents laboratoires industriels, et enregistré sur ClinicalTrials.gov au 15 avril 2023.	116
Figure 11 : Nombre et thèmes d'investigation des études interventionnelles sur la SEP répertoriées dans les différents centres investigateurs répartis sur le territoire français, selon les données enregistrées sur ClinicalTrials.gov, au 15 avril 2023.	117
Figure 12 : Nombre et thèmes d'investigation des études observationnelles sur la SEP répertoriées dans les différents centres investigateurs répartis sur le territoire français, selon les données enregistrées sur ClinicalTrials.gov, au 15 avril 2023.	117



Liste des tableaux

Tableau 1 : Recensement des études cliniques sur la SEP utilisant les BTKi en molécules expérimentales en France en 2023.	51
Tableau 2 : Recensement des études post-AMM sur la SEP portant sur les effets à long terme de molécules déjà commercialisées, en France en 2023.....	92
Tableau 3 : Recensement des études post-AMM sur la SEP portant sur les effets à court et long terme de molécules déjà commercialisées lors d'un usage en population pédiatrique, en France en 2023.....	93
Tableau 4 : Recensement des études post-AMM sur la SEP ayant pour objectif de compléter ou d'apporter des modifications aux RCP de molécules déjà commercialisées, en France en 2023.	94
Tableau 5 : Recensement des études post-AMM sur la SEP portant sur l'extension de l'indication à d'autres formes de la pathologie pour des molécules déjà commercialisées, en France en 2023.	95
Tableau 6 : Recensement des études post-AMM sur la SEP portant sur l'extension d'un essai initial, en France en 2023.....	95
Tableau 7 : Répartition des études sur la SEP enregistrées comme non terminées sur ClinicalTrials.gov, au 15 avril 2023.	113

INTRODUCTION

L'une des théories les plus populaires concernant la sclérose en plaques (SEP) stipule que cette maladie trouverait ses origines chez les peuples nordiques. Cette hypothèse a été proposée par le neurologue Charles M. Poser, soulignant une prévalence de la pathologie plus importante dans les pays où les vikings s'étaient installés durant leurs phases d'exploration¹.

Le cas le plus ancien imputable à la SEP est décrit dans le récit viking The Saga of Bishop Thorlak, où est narrée l'histoire d'une femme au XII^e siècle, qui perdit la vue en un jour, puis la parole le lendemain. L'intervention de l'évêque Thorlak au 3^{ème} jour permit à la femme de retrouver ses sens perdus². Il est en effet difficile de ne pas reconnaître des similitudes entre ces éléments et la description d'une poussée³ ou d'une névrite optique rétrobulbaire (NORB)⁴.

D'autres cas plus documentés ont aussi vu le jour plus tard. Sainte Lidwine de Schiedam, née en 1380, aurait connu une lente dégénérescence, dès l'âge de 16 ans. Les symptômes débutèrent par des troubles de l'appareil locomoteur, auxquels s'ajoutèrent des douleurs lancinantes à la mâchoire, évocatrices d'une névralgie des trijumeaux, une perte de la vue, pour aboutir à une paraplégie totale, une paralysie du bras droit et une sévère dysphagie⁵.

Toutefois, l'histoire semble s'accorder sur le premier cas officiel de SEP, en la personne de Sir Auguste d'Este, neveu de la Reine Victoria d'Angleterre. Il laissa en héritage ses journaux intimes, entamés en 1822. Nous retrouvons dans ces ouvrages l'évolution typique de la SEP, incluant les difficultés à la marche et à la préhension ainsi que les tremblements et les dysfonctionnements sphinctériens et érectiles⁶.

Cependant, la SEP ne sera catégorisée en tant que telle qu'en 1866 par Alfred Vulpian et Jean-Martin Charcot qui apposèrent ce nom suite à la découverte des tâches grises de formes irrégulières dans des coupes de cerveau lors d'études sur les tremblements⁷.

Ainsi, nos connaissances sur cette pathologie sont récentes, si bien qu'il est encore impossible à ce jour d'en expliquer la cause⁸. Toutefois, la recherche n'a jamais cessé de s'intéresser à la SEP, que ce soit d'un point de vue curatif, symptomatique et diagnostique⁹ ou plus axé sur la caractérisation de la maladie et l'impact sur la qualité de vie¹⁰.

Au 15 avril 2023, 109 études en cours sont recensées sur ClinicalTrials.gov¹¹ lorsqu'on demande une recherche avec les termes « Multiple Sclerosis (MS) » et « France ». Ainsi, l'objectif de cette thèse est de pouvoir présenter un état des lieux de la recherche clinique en



France, en faisant le tour de ces études. L'intérêt ne sera pas tant de mettre en lumière les résultats des essais clôturés, mais plutôt de mettre en lumière les projets actuels qui feront, nous l'espérons, partie intégrante du futur paysage médical de la SEP.



I. GÉNÉRALITÉS SUR LA SCLÉROSE EN PLAQUES

I.1. LA MALADIE

I.1-1 Définition

La SEP est une pathologie chronique auto-immune, qui par un dysfonctionnement du système immunitaire, va engendrer des lésions dans la substance blanche du système nerveux central (SNC). À cela s'ajoute un mécanisme inflammatoire à l'origine d'un phénomène de démyélinisation. Cette dégradation est à l'origine des symptômes cliniques qui dépendront de la localisation des lésions engendrées. Ces symptômes sont variés et impactent les sphères motrice, visuelle, sensitive, cognitive et urinaire du patient¹².

I.1-2 Socio-épidémiologie

Comme évoqué en introduction, il existe une disparité géographique pour la prévalence de la SEP, bien qu'elle soit estimée au niveau mondial à 33 cas pour 100 000 habitants. Cependant, les prévalences de l'Asie orientale et de l'Afrique sub-saharienne sont les plus faibles, avec une moyenne de 2 cas pour 100 000 habitants. À *contrario*, l'Europe et l'Amérique du Nord sont les zones les plus impactées, avec une prévalence estimée supérieure à 100 cas pour 100 000 habitants. Ainsi, la France se trouve parmi les pays à fort risque de SEP¹³.

Au sein même du territoire français métropolitain, la prévalence de la SEP connaît aussi une grande variation en fonction des régions. La population du Nord-Est de la France est la plus concernée, avec 143 cas pour 100 000 habitants. Ce taux diminue drastiquement en se rapprochant du Sud-Ouest qui connaît la plus faible prévalence du territoire : 60 cas par 100 000 habitants¹⁴.

À cette hétérogénéité géographique s'ajoute un déséquilibre entre les sexes, avec un *ratio* genre homme/femme avoisinant 1/3, soit un homme atteint de SEP pour trois femmes. Ce rapport serait en constante progression, estimé à 1/2 à la moitié du XXe siècle¹⁵.

Enfin, cette maladie peut survenir dès l'âge de 15 ans, ce qui en fait la première cause de handicap non traumatique acquis chez le jeune adulte¹⁶.



I.1-3 Facteurs favorisants

I.1-3-1 Facteurs génétiques

La survenue de la SEP n'est pas le résultat d'une exposition à un facteur plutôt qu'à un autre, mais à la combinaison de plusieurs éléments à prendre en compte¹⁷.

Du point de la vue de la génétique, la SEP est considérée comme une maladie à susceptibilité génétique, et non pas héréditaire, en l'absence d'une transmission, dite « en bloc ». Ce fait s'illustre par lui-même chez les jumeaux monozygotes, où le risque de concordance d'atteinte de SEP n'est estimé qu'entre 25 et 30%¹⁸. À ce jour, plus de 200 gènes sont impliqués indépendamment dans la susceptibilité d'être atteints de SEP¹⁹.

Les gènes localisés dans la région de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) en constituent le locus principal. Ainsi, sont présents les allèles des antigènes des leucocytes humaines (HLA) HLA-DRB1, et plus précisément l'allèle HLA-DRB1*15, qui sont considérés comme les plus impliqués dans la susceptibilité. À l'inverse, les gènes hors du système HLA sont considérés comme ceux induisant le moins de risque de développer une SEP²⁰.

En somme, ces gènes incriminés sont responsables d'une susceptibilité à plus ou moins forte importance, en fonction de leurs localisations et haplotypes transmis, auxquels doivent nécessairement se combiner des facteurs environnementaux pour qu'un sujet développe une SEP²¹.

I.1-3-2 Facteurs environnementaux

Il est plus complexe de détailler les facteurs environnementaux que ceux génétiques, en raison de la diversité de causes possiblement incriminables, de la grande diversité d'études à leurs sujets, et des résultats divergents entre chacune d'entre elles²².

Toutefois, certains de ces facteurs semblent avoir abouti à un consensus au sein de la communauté scientifique. Parmi ceux-ci, nous pouvons évoquer :

- Un déficit en vitamine D : Cette supposition se base sur la répartition géographique des cas de SEP. Il semble, en effet, que les régions les plus ensoleillées du globe, soient aussi celles avec les plus faibles prévalences. Ainsi, les populations les plus impactées par la SEP seraient celles vivant dans des régions avec un ensoleillement plus partiel, et donc plus à risque au déficit en vitamine D²³.



- Le tabagisme : Actif comme passif, les sujets exposés fréquemment au tabac sont plus à risque d'être sujets à une SEP. Toutefois, nous ne connaissons pas quels oxydants ou autres composants de la cigarette sont impliqués. On identifie aussi le tabagisme comme un important facteur de complications et de vitesse de dégradation de l'état des patients atteints de SEP²⁴.

- L'infection virale par Epstein-Barr Virus (EBV) : La particularité de l'EBV est qu'il a déjà infecté plus de 90% de la population mondiale. De ce fait, il est plutôt compliqué d'avancer le postulat de son implication comme facteur environnemental. Cependant, aucun patient atteint de SEP n'a encore été diagnostiqué séronégatif à l'EBV. De plus, les sujets contractant l'EBV sous forme de mononucléose infectieuse, donc suite à une primo-infection à partir de l'adolescence, sont plus sensibles de développer une SEP par la suite²⁵.

- La théorie hygiéniste : Cette hypothèse reprend le même schéma de corrélation entre l'augmentation du risque et l'âge de contamination que l'EBV, avec d'autres agents infectieux²⁶. La contamination chez les enfants représente un facteur protecteur, telle que l'infection helminthique, là où elle serait facteur favorisant chez l'adulte²⁷.

On retrouve de nombreux autres éléments dont les différentes études divergent sur le degré d'incrimination au développement d'une SEP. Parmi les plus suspects, nous pouvons néanmoins retenir la pollution environnementale²⁸, la classe socio-économique²⁹, les habitudes alimentaires³⁰, le microbiote intestinal³¹, la période de naissance³² ou encore l'évolution de l'indice de masse corporelle du sujet³³.

I.1-4 Les mécanismes physiopathologiques

La physiopathologie de cette maladie correspond à la formation et à la présence des plaques de SEP. Nous distinguons pour ce phénomène quatre mécanismes distincts mais agissant de concert : la démyélinisation, l'atteinte neuronale, l'inflammation et la réaction cicatricielle³⁴.

La myéline est une couche membraneuse riche en sphingolipides, disposée sous forme de membrane autour des axones afin de les isoler et de les protéger. Cette gaine ainsi formée est à l'origine du mécanisme de transmission de l'influx nerveux au sein du cerveau et de la moelle épinière connu sous le nom de conduction saltatoire. Elle évite, par une dépolarisation de la membrane au niveau des nœuds de Ranvier, la perte de rapidité du potentiel d'action, contrairement à la conduction continue³⁵.



Dans la SEP, un dérèglement de l'auto-immunité cible la myéline comme un corps étranger. Ce phénomène va être à l'origine des anomalies de conduction de l'influx nerveux. Lorsque seule la myéline est endommagée, le potentiel d'action sera ralenti. À ce stade, une remyélinisation est encore possible, pouvant être totale comme incomplète³⁶. En revanche, le processus peut aussi entamer et détruire la fibre nerveuse suite à sa mise à nue, ce qui causera l'arrêt intégral de la transmission nerveuse le long de cet axe³⁷.

Les macrophages, ou microglies pour être plus précis, sont les principaux responsables de cette altération des gaines de myéline. Ainsi, en étudiant le contenu de ces cellules, nous pouvons estimer l'âge de la lésion³⁸.

Aux lésions de démyélinisation viennent s'ajouter des infiltrats inflammatoires, concentrés de lymphocytes et de plasmocytes, s'accumulant autour du réseau veineux ou librement disséminés au sein des tissus cérébraux. Ainsi, nous retrouvons dans les plaques des Lymphocytes T (LT) et B (LB)³⁹

Les LT cytotoxiques CD8⁺ sont les lymphocytes les plus présents dans la SEP, exprimant une activité clonale à la suite d'une stimulation antigénique non déterminée. Ils activent leurs propriétés cytotoxiques à la reconnaissance des peptides du CMH de classe I (CMH-I). Lors de l'inflammation, les peptides du CMH-I sont exprimés en condition pathologique à la surface des neurones, oligodendrocytes et astrocytes. Ils sont ainsi considérés pour des cibles par les LT⁴⁰.

Nous retrouvons aussi des LT auxiliaires CD4⁺. Présents en plus petite proportion, ces lymphocytes sont responsables de l'activité pro-inflammatoire, principalement dans les espaces périvasculaires. Dans le cas de la SEP, cette activité est due aux sous-types différenciés, dits « helper » LT CD4⁺ Th1 et Th17. Les LT CD4⁺ Th1 expriment les facteurs pro-inflammatoires interférons (IFN) IFN- γ , interleukines (IL) IL-2 et le facteur de nécrose tumorale (TNF) TNF- α . En parallèle, Les LT CD4⁺ Th17 sont responsables de la production d'IL-17, IL-2 et IL-22. Ces LT sont présents dès les stades précoces de la maladie et des lésions associées⁴¹.

Les LB, sous forme de LB mémoires, agissent en cellules présentatrices d'antigènes (Ag) auprès des LT CD4⁺, accroissant la synthèse d'IFN- γ . Les LB, différenciés en plasmocytes produiront des immunoglobulines (Ig) G, IgM et IgA. Ces IgG seront souvent retrouvées, en présence de LT, dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Enfin, les LB produisent aussi des cytokines et des chimiokines, participant ainsi activement à l'activité inflammatoire.

Contrairement aux LT, les LB sont plutôt présents en faible quantité lors des stades précoces, et augmentent progressivement et simultanément avec la maladie⁴².

La présence d'une réaction cicatricielle est la conséquence directe de l'inflammation. Le tissu formé, dit scléreux va marquer et combler les zones atteintes. C'est de ce mécanisme qu'est tiré le nom de la SEP⁴³.

Le mécanisme physiopathologique de la SEP est donc un ensemble complexe d'anomalies se déroulant en simultané. Toutefois, il est certain qu'il n'est pas encore connu dans son entièreté (Figure 1).

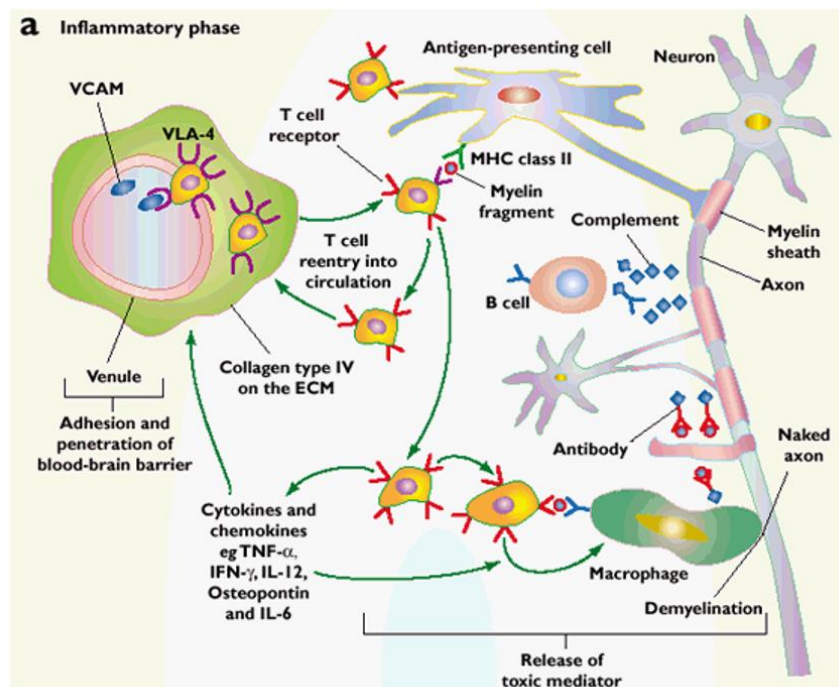


Figure modifiée d'après Steiman et al., *Nat Immunol.* 2001;2(9):762-764

Figure 1 : Principaux mécanismes incriminés dans la physiopathologie de la SEP⁴⁴.

I.2 LES SYMPTÔMES

I.2-1 Les trois formes de SEP

I.2-1-1 Poussées et progression

Pour pouvoir détailler les trois formes cliniques de la SEP, il faut d'abord introduire les deux types d'apparition des symptômes permettant cette classification : la poussée et la progression.

La poussée correspond à la survenue soudaine de symptômes de la SEP. Elle peut s'installer en quelques heures comme en quelques jours. Lors de cette phase, le patient peut être sujet à de



nouveaux signes cliniques, voir réapparaître d'anciens symptômes ou s'aggraver ceux actuels. Le devenir des symptômes en question est lui-même inconstant, puisqu'ils peuvent disparaître totalement à l'issue de la poussée, comme s'installer avec plus ou moins de gravité. La durée d'une poussée peut varier d'une journée à plusieurs semaines, mais reste définie par son aspect brusque et transitoire.

La progression, à l'opposé de la poussée, se caractérise par l'aggravation constante et irréversible de la symptomatologie chez le patient sur une durée minimale de 12 mois⁴⁵.

I.2-1-2 Forme récurrente-rémittente

La SEP récurrente-rémittente (SEP-RR) touche plus de quatre patients sur cinq en début de pathologie, ce qui en fait la forme la plus fréquente au moment du diagnostic. Cette forme est composée uniquement de poussées d'intensités et de fréquences variables⁴⁶. Les premières poussées sont en général les moins importantes et ne laissent aucun signe clinique après la phase symptomatique, élément qui vient à se raréfier avec les poussées suivantes. La fréquence moyenne de survenue est estimée à une poussée tous les dix-huit mois, toutefois il existe une grande variabilité interindividuelle et entre chaque poussée chez un même patient. Il en va de même pour l'intensité et les symptômes. La SEP-RR sera considérée comme active lors des phases de poussées, et non active en dehors de celles-ci⁴⁷.

I.2-1-3 Forme primaire-progressive

À l'inverse de la SEP-RR, la SEP primaire-progressive (SEP-PP) débute directement en phase de progression des symptômes cliniques. Toutefois, elle ne débute chez les patients qu'à partir de la quarantaine et concerne autant les femmes que les hommes. Elle ne représente que 15% des cas de SEP⁴⁸. Bien que l'état clinique du patient débute et évolue sous forme de progression plus ou moins continue, cela n'exclut pas pour autant la possibilité de poussées surajoutées⁴⁹. C'est pour cela qu'en 2014, la distinction entre progression et activité, définie par une poussée ou une lésion observable à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), s'est ajoutée au profil des SEP progressives. Ainsi, nous distinguons désormais 4 sous-types :

- les SEP progressives actives et avec progression ;
- les SEP progressives actives et sans progression ;
- les SEP progressives non-actives et avec progression ;
- les SEP progressives stables, donc non-actives et sans progression⁵⁰.



I.2-1-4 Forme secondairement progressive

La forme secondairement progressive de la SEP (SEP-SP) est l'évolution de la SEP-RR vers une dynamique progressive. Il est fréquent d'observer une diminution de la fréquence des poussées avec l'ancienneté de la maladie, la succession d'anciennes poussées, ou simplement l'avancée de l'âge du patient. L'état clinique va en parallèle décliner progressivement, signe d'entrée en phase de progression. Néanmoins, à l'instar de la SEP-PP, l'entrée en phase progressive ne signifie pas nécessairement la fin de poussées surajoutées. Nous retrouvons donc les quatre mêmes sous-types que pour la SEP-PP. Enfin, tous les patients atteints de SEP-RR ne progressent pas obligatoirement vers une SEP-SP⁵¹.

I.2-2 Symptômes cliniques

I.2-2-1 Atteintes visuelles

Par sa physiopathologie, la SEP provoque des atteintes nerveuses, incluant les nerfs optiques⁵². Il est fréquent que ces atteintes visuelles soient le premier signe clinique de la maladie, étant décrites chez plus de 20% des patients en début de SEP. La névrite optique rétrobulbaire (NORB) en est souvent le symptôme. Elle se définit par une diminution de l'acuité visuelle avec baisse des réflexes pupillaires à l'illumination et est majoritairement douloureuse lors de la mobilisation de l'œil. Elle peut s'accompagner d'une dyschromatopsie et d'une diminution de la perception des contrastes, ainsi que d'un œdème papillaire chez un patient sur trois⁵³.

Il est fréquent que les patients atteints de SEP se plaignent aussi d'une vision floutée. Si ce phénomène peut être associé à une NORB, il peut tout autant être isolé et dû à des troubles oculomoteurs à la suite d'atteintes des nerfs optiques, du tronc cérébral ou du cervelet. Ces troubles peuvent se manifester avec différentes anomalies visuelles, de façon temporaire ou définitive : diplopie, oscillopsie et/ou avec un nystagmus⁵⁴.

I.2-2-2 Atteintes sensitivomotrices

Le second symptôme apparaissant souvent en premier lors des manifestations de SEP débutante est la myélite transverse aiguë. Elle consiste en une atteinte inflammatoire de la moelle épinière, dont résulte une interruption de la transmission du potentiel d'action. Ce blocage se traduit par une succession de symptômes. Le patient va souvent ressentir en premier lieu des douleurs au niveau cervical, dorsal et crânien⁵⁵. Une sensation de décharge électrique, traversant le corps



depuis les cervicales jusqu'aux membres inférieurs lors d'une flexion de la nuque, est aussi souvent décrite. Ce phénomène est nommé signe de Lhermitte⁵⁶.

Ensuite, ces douleurs vont s'intensifier durant plusieurs heures, jusqu'à plusieurs jours, auxquelles peuvent ensuite s'ajouter une perception anormale d'oppression et de gêne thoraco-abdominale, une importante fatigue, une raideur des membres inférieurs, des paresthésies et parfois un dysfonctionnement des fonctions sphinctériennes⁵⁷.

Bien que cela soit plus rare, il n'est pas impossible de voir cette atteinte évoluer vers une myélopathie sensitivomotrice complète. Dans ce cas, les signes cliniques aboutissent à une paraplégie associée à une importante perte sensitive, une incontinence fécale et une dysurie⁵⁸.

Les atteintes sensitivomotrices ne se limitent cependant pas aux myélites transverses, et certains des signes cliniques de son tableau symptomatologique peuvent être retrouvés de manière isolée, ou avec des anomalies de proprioception. La spasticité en est le meilleur exemple⁵⁹.

I.2-2-3 Troubles de l'équilibre et de la marche

Les troubles de l'équilibre et de la marche sont les reflets d'une atteinte du cervelet ou du système pyramidal.

L'atteinte pyramidale est retrouvée chez la majorité des patients atteints de forme progressive. En touchant la voie cortico-spinale, le mécanisme de la SEP va engendrer une altération des fonctions motrices. Cela se traduit souvent par une paraparésie spastique, associant faiblesse, raideur et contractures des membres inférieurs, s'amplifiant à l'effort. Des tremblements et des pertes de la sensibilité des membres inférieurs sont aussi des manifestations courantes d'atteinte pyramidale⁶⁰. La symptomatologie peut aussi évoluer vers une hémiplégie, et plus rarement vers une paraplégie⁶¹.

Les dégâts au cervelet sont à l'origine d'une ataxie, donc des troubles de la coordination motrice et de l'équilibre, combinés à une spasticité. Les symptômes sont fréquemment comparés à une sensation d'ébriété avec des phénomènes de bascule et d'instabilité involontaires, pouvant aussi avoir une origine vestibulaire⁶².

Comme pour les autres atteintes, les déficits sont majoritairement asymétriques, du moins au départ, car dus à des lésions de petites tailles⁶³.



I.2-2-4 Troubles sphinctériens et sexuels

La dernière grande famille de signes cliniques, dits « visibles », de la SEP correspond aux troubles sphinctériens et sexuels. Ces symptômes sont aussi le résultat des différentes atteintes en cause dans les déficits détaillés auparavant⁶⁴.

Les manifestations sont diverses, variant de la rétention à l'incontinence urinaire. Cependant, le phénomène majoritairement décrit par les patients correspond le plus souvent à une miction impérieuse à une fréquence pathologiquement élevée. Paradoxalement, d'autres patients sont plutôt sujets à un syndrome obstructif urinaire⁶⁵.

Au niveau digestif, entre 40 et 70% des patients sont sujets soit à la constipation, soit à l'incontinence fécale⁶⁶.

La sphère sexuelle est aussi impactée, avec plus de 70 % des sujets masculins évoquant des troubles de type dysfonctionnement érectile⁶⁷. Même constat chez les femmes, dont 80% sont sujettes à la sécheresse vaginale, perte de désir ou difficulté à atteindre l'orgasme⁶⁸. Ces atteintes résultent tout autant des lésions au niveau spinal que de l'état psychologique du patient, craignant par exemple un épisode d'incontinence durant le rapport⁶⁹.

I.2-3 Symptômes invisibles

I.2-3-1 Fatigue

De tous les symptômes visibles et invisibles, la fatigue est de loin celui qui touche le plus de sujets. Sa prévalence est estimée à 74%⁷⁰, et certaines études semblent indiquer que tous les patients seraient concernés⁷¹. Il est difficile de définir la fatigue dans la SEP, ou d'en expliquer les causes, car elle est considérée comme multidimensionnelle et multifactorielle. Il est certain qu'il ne s'agit pas d'une fatigue classique : dans le cadre de la SEP, elle semble exacerbée, physique et/ou mentale, impactant tous les aspects du quotidien. Les sujets expliquent avoir un besoin constant de se reposer, ressentir une perte de patience et de motivation, et que toute action est perçue comme épuisante.

Patients et cliniciens s'accordent sur le fait que cette fatigue est invalidante au même titre, si ce n'est plus, qu'un symptôme clinique⁷². Son intensité diffère souvent en fonction de l'état de santé du patient, mais elle peut toutefois varier sans explication connue⁷³. La fatigue impacte aussi tous les autres symptômes, visibles comme invisibles, amplifiant leurs intensités⁷⁴.



I.2-3-2 Douleurs

La douleur est le second symptôme invisible le plus fréquent de la SEP, concernant plus de la moitié des patients. Cette proportion ne s'explique pas tant par l'intensité de la douleur ressentie, mais plutôt par le large spectre de formes par lesquelles elle peut se manifester⁷⁵.

Les douleurs les plus classiques sont les algies musculosquelettiques, se rapprochant de ce que nous pouvons apparenter à des crampes, manifestations arthrosiques, ou à d'importants spasmes musculaires. Elles concernent au minimum 40% des patients et sont concomitantes aux raideurs des membres et à la spasticité⁷⁶.

De par sa physiopathologie, les douleurs neuropathiques sont des symptômes fréquents chez les patients atteints de SEP, impactant plus d'1 sujet sur 5⁷⁷. Les sensations de décharges, de picotements ou d'engourdissement aux extrémités font partie des douleurs neuropathiques dites continues⁷⁸. Elles incluent aussi les douleurs s'apparentant aux sciatiques et lombalgies⁷⁹. En opposition à cette catégorie, il existe aussi des douleurs neuropathiques intermittentes⁸⁰. Nous y retrouvons la sensation de décharges du signe de Lhermitte, ou les douleurs de la face, caractéristiques des névralgies des trijumeaux⁸¹. Les NORB sont une autre cause de névralgie faciale, associée à une douleur du globe oculaire lors de son mouvement. Comme indiqué dans le nom, ces douleurs sont transitoires, ou provoquées par des stimuli⁸².

Enfin, les céphalées et migraines sont des phénomènes courants chez les patients atteints de SEP⁸³. En revanche, il semblerait qu'elles soient plutôt secondaires à la prédominance féminine dans la population concernée par la maladie, qu'imputable à la physiopathologie en elle-même. En effet, elle impacte dans les mêmes proportions la population féminine générale et celle atteinte de SEP⁸⁴. De plus, et à l'inverse des autres douleurs qui ont tendance à s'intensifier et à toucher de nouveaux patients au fil des poussées ou de l'évolution des formes progressives, la prévalence des migraines tend à diminuer avec l'âge, comme dans la population saine⁸⁵.

Il existe aussi des douleurs secondaires aux différents troubles sphinctériens, telles que celles connues dans les infections urinaires chez les patients sujets à la rétention⁸⁶.

I.2-3-3 Troubles cognitifs

Les troubles cognitifs sont très fréquents chez les patients atteints de SEP, et surtout chez ceux avec une forme progressive⁸⁷. Dans les premières années suivant le diagnostic de la pathologie, plus de 40% des patients sont sujets à des troubles cognitifs⁸⁸. Cette prévalence augmente



proportionnellement avec l'ancienneté de la maladie. De même, l'intensité et la diversité des troubles évoluent en même temps que la SEP progresse. Ainsi, chez des patients diagnostiqués depuis plus de 10 ans, la proportion de la population atteinte de désordres cognitifs est estimée aux alentours de 70% pour les formes progressives, et entre 50 et 60% toutes formes confondues⁸⁹.

La cause de leur survenue n'est pas encore totalement identifiée à ce jour. Cependant, les lésions à l'origine de la physiopathologie semblent être une étiologie cohérente⁹⁰. À cette possibilité s'ajoutent des facteurs extérieurs pouvant être à l'origine de développement, d'aggravation ou de déclaration de troubles nouveaux ou sous-jacents. Parmi ces éléments, nous pouvons lister la fatigue, le stress, l'âge du patient, la consommation de substances psychoactives, ou encore les pathologies psychiatriques.

Le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information est l'atteinte cognitive la plus fréquemment retrouvée chez les patients atteints de SEP. Elle est aussi souvent la première à apparaître.

Parmi les autres troubles, nous pouvons citer les déficits de l'attention et ceux concernant les différents types de mémoire, tels que la mémoire de travail, la mémoire épisodique verbale et la mémoire épisodique visuo-spatiale.

Certains sont parfois plus subtils et demeurent souvent inconnus par le patient lui-même. Les troubles du langage, des fonctions exécutives ou de la cognition sociale en sont les meilleurs exemples⁹¹.

I.2-3-4 Troubles psychiatriques

À l'image des désordres cognitifs, les troubles psychiatriques sont plus fréquents chez les patients atteints de SEP que dans la population générale, fréquemment sous-estimés, et d'origines diverses et encore incomprises. Ces troubles se manifestent majoritairement sous trois aspects différents : l'anxiété, la dépression et les envies suicidaires⁹².

L'anxiété est souvent la première atteinte psychiatrique dont souffrent les patients atteints de SEP et concerne environ 30% de ceux-ci⁹³. La plupart des patients décrivent un trouble anxieux généralisé, mais 1 cas sur 10 est plutôt sujet à des pensées angoissantes, pouvant aboutir à des crises de paniques, et plus de 8% se plaignent des troubles obsessionnels compulsifs⁹⁴. Il est

fréquent que cette anxiété soit en général un signe précurseur des manifestations dépressives, puis des pensées suicidaires⁹⁵.

Dans la plupart des cas, la dépression est difficilement diagnostiquée dans le cadre de la SEP. Dans les faits, de nombreux éléments d'un syndrome dépressif sont similaires à certains symptômes cliniques ou cognitifs de la SEP, tels que la fatigue, les déficits de l'attention ou encore les troubles sexuels. Là où l'anxiété se présente comme un trouble relativement stable avec l'évolution de la pathologie, la dépression connaît une tendance plutôt exponentielle durant la progression de la maladie⁹⁶.

De ce fait, les pensées suicidaires sont d'autant plus difficilement détectables qu'elles sont souvent corrélées ou confondues avec les pensées anxieuses et dépressives. Ainsi, elles sont plutôt décelées suite à une tentative de suicide ou de mutilations volontaires, toujours plus fréquentes que dans la population générale⁹⁷. Bien qu'elles soient considérées comme sous-estimées, il demeure complexe de calculer une prévalence correcte pour ces idées⁹⁸.

Il est rare que nous puissions déterminer si ces troubles étaient présents avant le diagnostic de SEP. Néanmoins, il est accepté que la découverte de la maladie, les difficultés cliniques ou sociales engendrées sont fréquemment en cause dans leurs survenues, leurs progressions et l'impact sur la qualité de vie du patient. Cependant, ces troubles accentuent l'enfermement du patient dans ces comportements : isolement social, perte de plaisir, désintérêt pour le traitement, etc.... Au final, il est difficile de différencier ce qui relève de la cause de ces troubles, de leurs conséquences, ou de l'ampleur de l'impact de la physiopathologie⁹⁹. Enfin, la consommation de substances psychoactives, telles que l'alcool, est aussi mise en jeu dans cette mécanique¹⁰⁰.

I.3 LE DIAGNOSTIC

I.3-1 Principes des critères diagnostiques de la SEP

I.3-1-1 Critères diagnostiques de Mac Donald

En l'absence de test de diagnostic spécifique, les cliniciens se réfèrent aux critères de McDonald (CMcD) pour émettre un jugement diagnostique de la SEP. Ces derniers, développés en 2001, reposent à la fois sur des critères cliniques, d'imageries et biologiques, mais aussi sur les principes de dissémination intra-spatiale (DIS) et intra-temporelle (DIT)¹⁰¹. Ils sont



régulièrement revisités pour être les plus viables possibles en connaissance des nouvelles découvertes et du progrès scientifique. La version actuellement en vigueur date de 2017¹⁰².

I.3-1-2 Principes fondamentaux de l'imagerie IRM pour la SEP

Les critères d'imagerie par résonance magnétique (IRM), en plus de se reposer sur les critères de dissémination, nécessitent aussi la compréhension des différents temps de relaxations pratiqués dans le cadre de l'examen¹⁰³. Ces derniers correspondent aux signaux définis par un temps de retour à 63% des atomes d'hydrogènes à leurs positions d'équilibre en fin d'impulsion. Nous différencions le temps de relaxation longitudinale (T1) et le temps de relaxation transversale (T2). Les séquences réalisées sont ensuite dites pondérées T1 ou T2.

Une séquence pondérée T1 permet d'observer une image où la graisse apparaît hyper-intense, donc très claire. L'air comme l'os ressortent en hypo-intenses, soit noirs. À l'image, les tissus tendront vers le gris et l'eau vers le gris sombre. Ces séquences peuvent être complétées par une injection de gadolinium, produit de contraste efficace à l'IRM, informant sur la récurrence de la lésion¹⁰⁴.

Les séquences pondérées T2 fonctionnent sur le même principe que T1, mais avec un temps de relaxation bien plus court. Ainsi, l'eau apparaît hyper-intense, alors que l'air et l'os surgissent hypo-intenses. Les tissus restent marqués gris, tandis que la graisse est plutôt teintée gris clair. La séquence T2 la plus utilisée est la *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR), permettant d'éviter le signal du LCR¹⁰⁵. Toutefois il existe d'autres séquences pondérées T2 où nous ne cherchons pas à ignorer ce signal, en particulier lors de l'exploration de lésion au niveau de la moelle épinière.

En pratique, une lésion dans la substance blanche en séquence pondérée T1 ressortira en sombre, et le sera d'autant plus que la lésion est importante, qui sera aussi couramment nommée « trou noir »¹⁰⁶. Le gadolinium, si injecté, diffusera dans les lésions « actives » où la barrière hémato-encéphalique (BHE) est lésée, sous la forme de taches blanches.

Les séquences pondérées T2, ressortiront donc claires. Hors FLAIR, le LCR ressortira aussi de manière très intense, d'où l'utilisation fréquente de cette séquence hors exploration médullaire, ne laissant plus que les lésions bien marquées à l'image.

Enfin, dans le cadre de la SEP, les quatre localisations de lésions suivantes sont estimées comme préférentielles pour le diagnostic de la pathologie, et pertinentes dans les CMCD :



- Périvericulaire : « qui est autour du ventricule » ;
- Corticale et juxta-corticale : « qui est au niveau du cortex ou qui moule le cortex » ;
- Sous-tentorielle : cervelet et tronc cérébral ;
- Moelle épinière.

I.3-2 Diagnostic des SEP-RR

I-3-2-1 Critères cliniques

Toutes les manifestations cliniques citées dans la partie I.2-2 sont considérées comme des éléments cliniques de diagnostic. Toutefois, comme évoqué dans le précédent paragraphe, il est nécessaire d'observer une DIT et une DIS pour être en accord avec les CMcD. Dans le cas d'une SEP-RR, l'aspect temporel se manifeste par la survenue d'une seconde poussée, tandis que l'aspect spatial est validé par l'atteinte d'un nouveau terrain : symptôme ou localisation. De plus, pour que le diagnostic d'une poussée puisse être validé, il faut que l'évènement soit exempt de fièvre ou de signes infectieux.

Enfin, en l'absence de ces critères de disséminations, la survenue seule d'une poussée est caractérisée comme un syndrome clinique isolé (SCI). Insuffisant pour poser un diagnostic, cela permet tout du moins de considérer le patient comme étant à risque d'être atteint d'une SEP¹⁰⁷.

I-3-2-2 Critères d'imagerie

Pour que la DIS soit validée, il faut observer lors de séquences pondérées T2 au minimum une lésion dans deux des localisations préférentielles, ou plus, évoquées dans la partie I.3-1-2.

En ce qui concerne la DIT, elle repose sur deux possibilités :

- L'IRM en séquences pondérées T1 avec injection de gadolinium révèle lors d'un même examen, et permet de différencier, des lésions anciennes et actives par effet du produit de contraste.
- De nouvelles lésions apparaissent entre une IRM de suivi et une IRM de référence. Celles-ci peuvent être observables lors de séquences pondérées T1 avec injection de gadolinium ou pondérées T2.



Comme pour les critères cliniques, des critères d'imagerie sans manifestation clinique seront caractérisées en tant que syndrome radiologique isolé (SRI), et le patient sera à risque de SEP.¹⁰⁸

I.3-2-3 Marqueurs biologiques

La présence de bandes oligoclonales (BOC) surnuméraires à l'analyse de la ponction lombaire (PL), comparée à celle du sérum, témoigne de la présence d'immunoglobulines, signe d'une activité inflammatoire dans le LC. Ce résultat correspond à un critère de DIT de Mac Donald. Toutefois, la réalisation d'une PL n'est pas forcément nécessaire pour le diagnostic quand celui-ci est déjà validé par les critères cliniques et d'imagerie. Il n'en reste pas moins conseillé pour écarter tout diagnostic différentiel.

I.3-3 Diagnostic des SEP progressives

I.3-3-1 Critères cliniques

Pour les SEP progressives, l'évolution clinique de la pathologie sur une durée minimale d'un an confirme la DIT.

I.3-3-2 Critères d'imagerie

Les critères d'imagerie vont permettre de valider la présence de la DIS pour poser le diagnostic. Pour cela, il faut retrouver parmi les séquences minimisées T2 de l'IRM une lésion, ou plus, dans au minimum l'une des trois localisations pertinentes des CMCD, hors moelle épinière. En effet, pour que l'aspect spatial soit validé dans le cas d'une SEP progressive, en plus de la lésion évoquée précédemment, il est nécessaire de retrouver au moins deux lésions dans la moelle épinière.

I.3-3-3 Marqueurs biologiques

Toutefois, si l'une des deux conditions des critères d'imagerie n'est pas remplie (deux lésions dans la moelle épinière et minimum une dans l'une des trois autres zones pertinentes des CMCD), la présence de BOC à la PL est suffisante pour compléter la validation de la DIS.



I.4 LA PRISE EN CHARGE

I.4-1 Stratégie thérapeutique

Selon les recommandations du VIDAL, mises à jour le 15/06/2022, la stratégie thérapeutique de la SEP va dépendre de la forme clinique et de l'intensité de cette dernière (Figure 2).

Chez les sujets atteints d'une SEP-RR, la seule manifestation clinique de la pathologie sera la poussée, pouvant être de sévérité et de durée plus ou moins importante. Si ces paramètres sont d'une faible intensité, le clinicien devra opter pour l'abstention thérapeutique. Dès que le patient dépasse le stade paucisymptomatique, il est alors nécessaire d'instaurer une corticothérapie par voie intraveineuse (IV). Pour rappel, il est primordial d'avoir préalablement évincé toute origine infectieuse ou cardiaque du diagnostic pour valider la survenue de la SEP et d'évaluer l'intensité de la crise.

En revanche, il est possible que le patient conserve des symptômes post-poussée. Pour cette indication, un traitement de fond peut lui être proposé. Sur le principe de l'escalade thérapeutique, une molécule de 1^{ère} ligne de prise en charge (PEC) peut être instaurée. En cas d'échec ou de mauvaise observance, le traitement évoluera vers un choix de seconde ligne. Si la SEP est directement active, avec plus d'une poussée lors de la première année ou plus de neuf lésions observables à l'IRM, le patient peut engager un traitement de deuxième ligne d'emblée. En cas d'échec ou aggravation, il est possible de recourir à un traitement de 3^{ème} ligne. Toute PEC doit être associée à un suivi neurologique à quatre semaines post-poussées.

La PEC de la SEP-SP repose sur le même principe. Si l'évolution de la maladie est lente et d'intensité quasi-nulle, la pratique recommande de se limiter à un traitement symptomatique et d'une kinésithérapie si nécessaire. En revanche, si la progression est associée à une inflammation clinique ou radiologique, le traitement instauré sera directement de seconde ligne, de même en cas d'échec thérapeutique. La 3^{ème} ligne sera instaurée dès que la forme sera jugée trop agressive. Lors de poussées surajoutées, l'utilisation d'Interféron (IFN) est préférable aux corticoïdes.

Concernant la SEP-PP, Il est recommandé d'initier la thérapie directement par un traitement de fond de 3^{ème} ligne, cette forme clinique se révélant de façon immédiatement agressive.



Un suivi radiologique, clinique et biologique est régulièrement effectué pour s'assurer de la stabilité du patient et de sa réponse au traitement. En parallèle de la thérapie médicamenteuse, il est souvent proposé aux patients de suivre des séances d'orthothérapie, d'ergothérapie et de rejoindre des programmes d'éducatifs thérapeutiques. Ces ateliers ont pour volonté d'aider le patient à comprendre sa pathologie, assimiler les recommandations de PEC, prendre le temps d'échanger avec des spécialistes, d'être et d'accepter d'être accompagné¹⁰⁹.

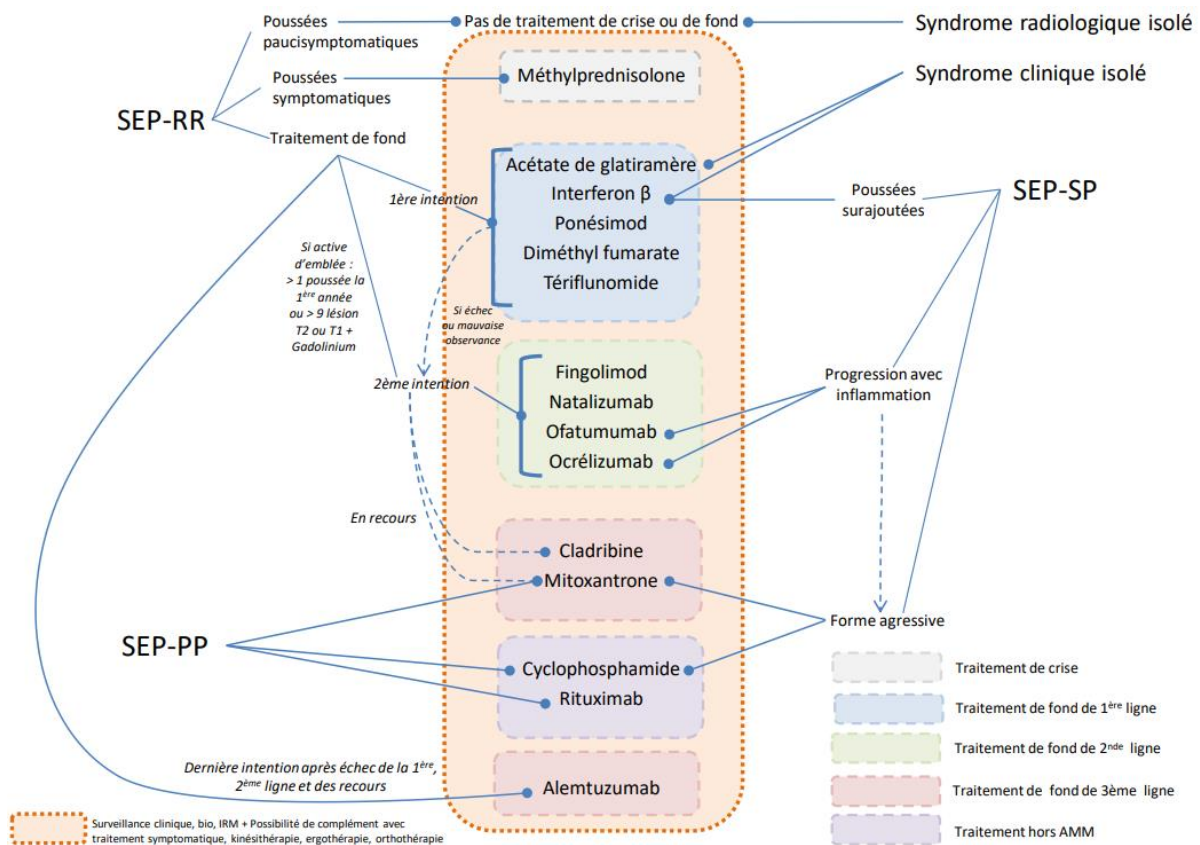


Figure 2 : Récapitulatif de la stratégie thérapeutique telle qu'énoncée dans les recommandations du Vidal en 2022.

I.4-2 Prise en charge des poussées

La PEC de la poussée est un traitement de crise qui se limite à une corticothérapie pour les patients atteints de SEP-RR. La molécule utilisée à cette indication est la Méthylprednisolone, administrée par voie IV à 1g par jour, durant 3 à 5 jours. L'efficacité des corticoïdes est le résultat de la synthèse de plusieurs effets : une action anti-œdémateuse interstitiel et vasogénique, œdème pouvant faire suite à une rupture de la BHE, un rétablissement de la perméabilité de la BHE et un mécanisme anti-inflammatoire et immunosuppresseur. Toutefois, les effets modulateurs de la molécule ne sont effectifs qu'à partir d'une semaine après le début



du traitement¹¹⁰. Depuis quelques années, une prise par voie orale est aussi possible, sans différence notable d'efficacité¹¹¹.

Enfin, si la prise de Méthylprednisolone réduit considérablement la durée et l'intensité de la crise, elle n'agit aucunement sur les séquelles pouvant résulter de la poussée.

Certaines poussées sont de telles intensités et/ou résistantes aux corticoïdes qu'il est désormais, pour ces cas, envisageable de recourir à un échange plasmatique par de l'albumine de substitution à 4%. Le plasma étant le vecteur des anticorps responsables des attaques des gaines de myéline, cette technique trouve son intérêt dans la diminution numérique de sa présence au profit d'un substitut inoffensif¹¹². En France, seules les spécialités ALBUNORM[®] et VIALIBEX[®] sont disponibles à cette concentration de 4%.

I.4-3 Traitements modificateurs de la maladie

I.4-3-1 Traitements immunomodulateurs de première ligne

I.4-3-1-1 Interférons β

Depuis l'AMM du BETAFERON[®] en 1995, les IFN β font partie intégrante du paysage thérapeutique de la SEP, bien que leur mécanisme d'action sur la physiopathologie reste incompris. Il est toutefois estimé que leur utilisation diminue la probabilité de survenue d'une nouvelle poussée dans les 2 années suivantes de 30% dans le cas d'une SEP-RR.

Depuis d'autres spécialités sont commercialisées. Ces différentes molécules, d'efficacités identiques, diffèrent par leurs modes d'administration : l'AVONEX[®] s'injecte en intramusculaire (IM), tandis que les autres spécialités utilisent la voie sous-cutanée (SC) ; et par leurs fréquences d'administration : le REBIF[®] doit être administré 3 fois par semaine, le BETAFERON[®] et l'EXTAVIA[®] s'injectent tous les 2 jours, l'AVONEX[®] suit un schéma d'utilisation hebdomadaire, tandis que celui du PLEGRIDY[®], forme pégylée de l'IFN β , est bimensuel¹¹³.

Le recours aux IFN β est aussi recommandé dans la PEC des SCI et comme seule alternative thérapeutique pour les poussées surajoutées des SEP progressives¹¹⁴.

Parmi les effets indésirables (EI) fréquemment observés, le syndrome pseudo-grippal post-injection est le plus souvent décrit. Une surveillance biologique est aussi fortement recommandée en vue des risques de leucopénie, neutropénie, thrombopénie et lymphopénie.



De sévères atteintes hépatiques ont aussi été observées chez de rares cas. Sans effet tératogène, il n'est pas nécessaire de stopper ce traitement durant la phase de procréation ou la grossesse.

I.4-3-1-2 Acétate de glatiramère

L'acétate de glatiramère, ou COPAXONE[®], est le second immunorégulateur de la stratégie thérapeutique de la SEP. Son fonctionnement n'est pas intégralement compris, toutefois nous savons que ce polypeptide de synthèse est composé des acides aminés formant la *myelin basic protein*. D'une part, il agit tel un leurre, attirant les attaques qui ciblaient la gaine de myéline. D'autre part, il transformerait la production des LT Th1 en Th2, naturellement régulateurs de l'activité inflammatoire. Enfin, une induction de facteurs de remyélinisation est aussi suspectée.

Tous ces mécanismes permettent à l'acétate de glatiramère d'être aussi efficace que les IFN β sur la survenue de poussées sur 2 ans pour les SEP-RR et dans la PEC des SCI.

La posologie recommandée correspond à une injection SC de 40mg de produit toutes les 48 heures, ou 20mg par jour. Si une surveillance hépatique et dermatologique est nécessaire lors de son utilisation, il est toutefois possible de continuer son administration lors de la grossesse¹¹⁵.

I.4-3-2 Traitements à finalité immunosuppressive de première ligne

I.4-3-2-1 Ponésimod

Le Ponésimod, ou PONVORY[®], est la molécule la plus récente de cette catégorie avec une AMM obtenue en juillet 2021. Il agit par modulation des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate qui se situent à la surface des lymphocytes. Il les empêche ainsi de migrer des ganglions lymphatiques vers le sang périphérique, puis vers le système nerveux central. Le traitement est initié par une prise de 2mg quotidienne par voie orale, augmentant progressivement durant 2 semaines jusqu'à 20mg par jour, toujours en per os (PO).

Une précaution d'emploi est nécessaire chez les patients ayant des antécédents cardiaques, hépatiques et immunologiques. De plus, plus de 10% des utilisateurs sont sujets à des infections des voies nasopharyngées et d'une augmentation anormale des enzymes hépatiques.

Comme pour toutes les autres molécules de cette catégorie, bien que le mécanisme du principe actif soit immunomodulateur, les effets observés tendent vers l'immunosuppression, et il serait à risque pour les patients ne pas les considérer comme tels. De même, toutes ces molécules sont interdites d'usage durant la grossesse et sont à éviter lors des projets de maternité¹¹⁶.



I.4-3-2-2 Diméthyl fumarate

Aussi connu sous le nom de TECDIFERA[®], le fonctionnement de ce principe actif n'est que partiellement connu. Son efficacité serait due à l'induction de l'expression de gènes dépendants du facteur de transcription *nuclear factor erythroid-2-related factor 2* (NRF2). Cette activation est à l'origine d'une activité antioxydante et cytoprotectrice propice à la PEC de la SEP. Le traitement est initié avec une prise PO de 120mg, deux fois par jour et doit être progressivement amené en une semaine à 240mg PO, deux fois par jour.

Il divise par deux le risque de survenue de poussées. En fonction des études cliniques, il aurait aussi un impact sur la réduction du handicap, les essais ne s'accordant pas tous sur ce fait.

L'EI le plus fréquent concerne la survenue de bouffées vasomotrices, se dissipant naturellement en une heure¹¹⁷. Bien plus rarement, des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) surviennent à la suite d'une infection cérébrale par le *John Cunningham virus* (JCV)¹¹⁸. Cette virose étant associée à une lymphopénie, un suivi sanguin est nécessaire avec ce traitement.

I.4-3-2-3 Teriflunomide

L'AUBAGIO[®], de son nom commercial, est un inhibiteur sélectif de la dihydroorotate déshydrogénase, enzyme intervenant dans la synthèse de pyrimidine, et donc d'ADN. Ainsi, la production de cellules immunitaires, dont celles incriminées dans la SEP, est stoppée. À 14mg, une fois par jour PO, son efficacité est semblable à celle des IFN β , et prévient la survenue du handicap sur 2 ans. Il est toutefois moins apprécié du fait de son action immunosuppressive.

Les EI les plus notables sont digestifs et capillaires, avec une alopecie réversible durant les six premiers mois. Il est toutefois important que la fonction hépatique, la numération sanguine et la tension artérielle soient régulièrement surveillées. Son utilisation est donc naturellement contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique et/ou cardiaque. Il peut être aussi la cause de douleur neuropathique, et le patient doit cesser de l'utiliser le cas échéant¹¹⁹.

I.4-3-3 Traitements immunosuppresseurs de deuxième ligne

I.4-3-3-1 Fingolimod

Le GILENYA[®] a obtenu son AMM en 2019 et est actif sous sa forme métabolisée par la sphingosine kinase : le phosphate de fingolimod. Cette molécule va se lier aux récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P) de type I présents à la surface des lymphocytes et à la surface



des cellules neurales du SNC. Cet antagonisme fonctionnel permet de séquestrer les lymphocytes dans les ganglions lymphatiques et de redistribuer ceux en dehors, dont les LT Th17, diminuant ainsi l'activité pro-inflammatoire et la formation de lésion. La posologie est d'un comprimé de 0,5mg PO par jour pour un adulte. Elle est diminuée par deux en cas d'usage pédiatrique, étant l'une des rares molécules à avoir une AMM pour cette population¹²⁰. Il diminue par 2 la survenue de poussées comparé à un placebo et à un IFN β en cas de forme active.

Toutefois son utilisation s'accompagne de nombreuses surveillances et précautions d'emploi. Le fingolimod peut provoquer des troubles du rythme cardiaque, une augmentation des enzymes hépatiques, des recrudescences virales du zona et l'herpès et des infections par le papillomavirus, des cancers cutanés basocellulaires ou encore des œdèmes maculaires pouvant endommager l'acuité visuelle du patient. Une surveillance active est donc primordiale. De rares cas de LEMP ont aussi été décrits¹²¹.

I.4-3-3-2 Natalizumab

Le natalizumab, ou TYSABRI[®], est un anticorps monoclonal inhibiteur sélectif des molécules d'adhésion par fixation à la sous-unité $\alpha 4$ des intégrines humaines $\alpha 4 \beta 1$. Ces intégrines sont présentes à la surface des lymphocytes et leurs permettent de se fixer à la molécule d'adhésion *vascular cell adhesion molecule-1* de la BHE, pour ensuite pouvoir la traverser. Le natalizumab ainsi fixé bloque l'adhésion des lymphocytes à la BHE et donc la physiopathologie de la SEP. L'administration se fait toutes les 4 semaines, soit en une dose IV de 300mg, soit en deux doses SC de 150mg, injectées à maximum 30 minutes d'intervalle. La réduction du risque de poussée est légèrement inférieure à 80%. Elle est donc parmi les molécules de première et deuxième ligne les plus efficaces sur ce paramètre. Elle diminue aussi de plus de 40% la progression de la maladie.

Son EI principal est la survenue de LEMP dues au JCV. Son risque d'apparition progresse en simultanée avec la durée de prise de la molécule, et en fonction des antécédents de traitements par immunosuppresseurs. Un algorithme décisionnel doit être appliqué avant toute initiation et une sérologie doit être effectuée tous les six mois. Le second désavantage de cette molécule est la survenue d'un effet rebond de la maladie chez 25% des patients à l'arrêt du traitement. En revanche, et avec un aménagement de la posologie, l'utilisation pendant la grossesse est possible si sa poursuite s'avère indispensable en l'absence d'autres recours¹²².



I.4-3-3-2 Ofatumumab

Cette molécule a obtenu son AMM en juin 2021 sous l'appellation KESIMPTA®. Cet anticorps monoclonal va reconnaître et se lier aux Ag CD20 présents à la surface des LB, réduisant ainsi leurs activités et ralentissant la physiopathologie de la SEP. Le mécanisme précis est encore à ce jour incompris. Cette molécule avait déjà obtenu une autre AMM dans la PEC des leucémies lymphoïdes chroniques, avec le nom ARZERRA®. Le patient doit s'auto-injecter 20 mg en SC hebdomadairement durant le premier mois. L'administration devient ensuite mensuelle après cette phase d'initiation du traitement. Il permet une diminution de moitié de la probabilité de survenue de poussées comparé au teriflunomide, et moins de 10% des patients étaient sujets à une aggravation symptomatique.

Les EI majeurs de l'ofatumumab sont infectieux. Son utilisation rend le patient plus sensible aux infections respiratoires et à une réactivation du virus de l'hépatite B. Une surveillance du JCV est une fois de plus nécessaire en raison du risque accru de LEMP.

Cette molécule possède à la fois une indication pour la PEC de seconde ligne des SEP-RR et de première ligne précoce des SEP-RR actives d'emblée, mais aussi pour la PEC des SEP-SP inflammatoires¹²³.

I.4-3-3-2 Ocrélizumab

L'ocrélizumab est sur le marché depuis 2018 avec le nom OCREVUS®. Il possède le même mécanisme d'action que l'ofatumumab, et a ainsi aussi obtenu une AMM pour la thérapie des SEP-RR et SP actives. Une diminution de 50% des survenues des poussées et un ralentissement de la progression du handicap chez 40% des patients ont été observés en comparaison aux IFN β . Le produit s'injecte d'abord en 2 doses de 300mg par voie IV séparées de deux semaines pour le premier mois, puis en une injection mensuelle de 600mg par voie IV.

Les EI courants sont secondaires à des infections. Elles touchent la sphère ORL, ophtalmique, digestive et respiratoire. Les viroses se manifestent sous la forme de syndrome grippal, d'herpès ou de zona. Il est aussi nécessaire d'assurer un suivi biologique pour surveiller de potentielles neutropénies ou diminution d'IgG et d'IgM¹²⁴.



I.4-3-4 Traitements immunosuppresseurs de troisième ligne

I.4-3-4-1 Cladribine

Depuis 2020, cette molécule est commercialisée sous le nom de MAVENCLAD[®], avec une AMM restreinte aux formes agressives de SEP-RR après échec des molécules de seconde ligne. C'est un analogue purique agissant comme une prodrogue. La 2-chlorodésoxyadénosine triphosphate est la forme active que prend la cladribine après avoir pénétré dans les lymphocytes. La présence de cette molécule accroît la sensibilité des LT et LB à la mort cellulaire, engendrant une véritable déplétion sélective de ces deux sous-types de cellules incriminées dans la physiopathologie de la SEP. La cladribine se présente sous la forme de comprimés de 10mg à prendre à la dose d'1,75mg/kg par an, en PO. Pour cela le patient doit entamer le traitement avec des prises durant cinq jours consécutifs d'un premier mois, puis 5 jours consécutifs du mois suivant. Ce cycle est à répéter un an plus tard. Pour l'instant, la prise au-delà de ces deux ans n'est pas encore autorisée. Avec cette PEC, une diminution d'environ 60% des poussées annuelles a été observée.

Le principal EI est la survenue de lymphopénie, pouvant engendrer des zonas, de l'herpès ainsi que des manifestations cutanées et capillaires. Un dosage des lymphocytes est donc obligatoire avant toute initiation du traitement. De rares cas de tumeurs malignes ont aussi été rapportés¹²⁵.

I.4-3-4-2 Mitoxantrone

Aussi connu sous le nom d'ELSEP[®], cette molécule ayant obtenu une AMM en 2018, est un agent réactif de l'acide désoxyribonucléique (ADN). En s'intercalant dans l'ADN, elle va provoquer des cassures de brins et engendrer des liaisons transverses. Elle réagit aussi de manière délétère avec l'acide ribonucléique, et possède une forte propriété inhibitrice de la topoisomérase II, bloquant ainsi le mécanisme de réparation de l'ADN. Ce mécanisme permet l'inhibition des LB, LT, de la sécrétion d'IFN- γ , de TNF- α et d'IL-2, ainsi que la prolifération des macrophages. En résumé, le mitoxantrone agit sur tous les éléments connus de la physiopathologie de la SEP. La molécule est administrée à la posologie de 12 mg/m², sans excéder la dose de 20mg, par voie IV, tous les vingt et un jours. Cette option thérapeutique permet une diminution de 30% des survenues de poussées et de 80% la formation de lésions à l'IRM.

Le mitoxantrone peut engendrer des EI transitoires et réversibles à l'arrêt du traitement tels que des thrombopénies, des leucopénies, des nausées, des vomissements, une alopecie, et une

coloration bleu-vert des fluides. Une surveillance cardiaque est nécessaire. Il en va de même pour la formule sanguine qui permet de détecter de possibles leucémies mortelles après l'arrêt du traitement. Il existe aussi un risque de stérilité masculine.

Ce médicament est le seul à avoir une AMM pour les trois formes de SEP : les SEP-RR actives en troisième ligne de PEC, les SEP-SP agressives, et les SEP-PP d'aggravation insidieuse^{126(p1)}.

I.4-3-4-3 Alemtuzumab

Le LEMTRADA® est sur le marché depuis 2016 et n'est utilisable qu'en ultime recours dans la PEC des SEP-RR, après échec de toutes les autres molécules précédemment citées. C'est un anticorps monoclonal qui se fixe sur la protéine CD25 des LT, servant de récepteur α à l'IL-2. Cette fixation entraîne la mort cellulaire des LT. Si son mécanisme n'est pas intégralement compris, cette molécule a toutefois démontré une diminution de moitié du taux annuel de rechutes comparé aux IFN β . De même, plus de 85% des patients ont vu la progression de leur handicap cesser à la suite de l'administration d'alemtuzumab. Cette molécule s'administre par voie IV, à 12mg/jour pendant cinq jours, puis un an plus tard à 12mg/jour pendant trois jours.

La prise de ce traitement peut engendrer d'importantes atteintes hépatiques et cardiaques. La survenue d'une grave lymphohistiocytose hémophagocytaire est aussi possible. Des EI moins graves mais fréquents sont aussi notifiés, tels que des infections ORL, respiratoires et urinaires, des douleurs articulaires, des bouffées vasomotrices, de l'urticaire et des insomnies¹²⁷.

I.4-3-5 Traitements immunosuppresseurs hors AMM

Il existe deux molécules utilisées dans la PEC des SEP progressives qui n'ont pas d'AMM pour la SEP. La première est le cyclophosphamide, ou ENDOXAN®, qui est un agent alkylant, connu pour son utilisation en oncologie en tant qu'anticancéreux. Des études s'accordent sur le fait que son utilisation permettrait une stabilisation du handicap chez plus de 70% des patients atteints de SEP-PP ou de SEP-SP particulièrement agressives. La posologie fréquemment utilisée à cette indication est de 600mg/m² tous les deux mois¹²⁸.

La seconde est le Rituximab, ou MABTHERA® du nom de son princeps. À la dose de 1000mg par voie IV toutes les deux semaines, il aurait une efficacité similaire à l'Ocrélizumab. Par ailleurs, les mécanismes d'actions de ces molécules sont semblables. Néanmoins, son utilisation n'apparaît dans les recommandations que pour les SEP-PP d'aggravation insidieuse¹²⁹.



I.4-4 Prise en charge symptomatique

La PEC symptomatique va naturellement dépendre des manifestations cliniques et de l'intensité de ces dernières. De ce fait, elle est propre à chaque patient, ne se limite pas à une thérapie médicamenteuse et nécessite souvent l'intervention de nombreux acteurs de spécialités diverses.

En plus de cette pluridisciplinarité, la difficulté de la PEC dans la SEP dépend énormément de l'acceptation du handicap par le patient, du déni de l'évolution et de la survenue de nouveaux symptômes, ou de l'ignorance de l'existence de symptômes invisibles. Il est fréquent que le patient refuse les aides proposées car refusant de les estimer nécessaires¹³⁰.

I.4-4-1 Évaluation de l'intensité du handicap

Avant de déterminer la PEC des symptômes, il est primordial de faire l'état des lieux de ceux-ci. Pour cela, l'outil le plus généralement utilisé dans l'évaluation du niveau de handicap des patients est l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS)¹³¹. Cette échelle repose sur l'évaluation des sept fonctions neurologiques suivantes :

- Pyramidale, prenant en compte le périmètre de marche, le temps nécessaire à sa réalisation, l'étendu et l'intensité des troubles moteurs et le recours à une aide à l'appui ;
- Visuelle ;
- Sensitive, évaluant les sensations anormales telles que le signe de Lhermitte ;
- Cérébelleuse, incluant les troubles de l'équilibre et de la coordination ;
- Sphinctérienne et sexuelle ;
- Cognitive ;
- Du tronc cérébral, régulant les capacités vitales, telles que les fonctions respiratoires et cardiaques.

Le cumul des atteintes, et leurs niveaux d'intensité, de chacune de ses fonctions permet d'obtenir un score final variant de 0 à 10, avec 20 valeurs prédéfinies possibles (à partir de 1, et jusqu'à 10, la valeur peut être pondérée par 0,5). Un score de 0 correspond à l'absence totale d'atteinte clinique et le 10 au décès du patient.



Entre 1 et 3, le handicap du patient est estimé comme peu invalidant, et se limite en général à un ou deux signes cliniques. Entre 3,5 et 5, le handicap est d'intensité relativement sévère et affecte la vie courante du patient, limitant son périmètre de marche et son champ d'activité, témoignant d'une fatigue importante. À ce stade, soit l'une des fonctions du patient est fortement impactée, soit il présente une multitude de signes cliniques, tous de faible intensité. Dès 5,5 et jusqu'à 7, le patient a désormais besoin d'au moins une aide pour marcher. Il peut être dans la nécessité d'utiliser un fauteuil roulant de façon ponctuelle. Les atteintes sont multiples et modérées, dont l'une d'elle peut être d'une plus grande importance. Le patient dépend la majorité du temps d'une aide extérieure. Enfin de 7,5 à 9,5 le patient est totalement dépendant, confiné au fauteuil roulant, si ce n'est constamment alité. Il peut être grabataire, dans l'incapacité de se nourrir et/ou de communiquer.

L'évaluation de l'EDSS est très importante pour le diagnostic et le suivi du patient, car il va permettre d'obtenir une approche numérique de la DIS, de la DIT et de l'intensité de la progression de la pathologie. L'outil est suffisamment efficace pour que le score soit facilement corrélés aux atteintes observables à l'IRM¹³².

Bien qu'imparfait car très axé sur la capacité de marche du patient, l'EDSS n'en reste pas moins l'approche actuelle la plus fiable, compréhensible et reproductible entre praticiens pour l'évaluation du handicap du patient. De plus l'EDSS ne se présente pas uniquement sous la forme d'un score final, il est souvent accompagné des sous-scores permettant d'apprécier l'atteinte de chacune des fonctions. De ce fait, l'EDSS trouve aussi son utilité dans le soin du patient, permettant d'aider les cliniciens à évaluer le niveau nécessaire de prise en charge, symptomatique et/ou physiopathologique, ainsi que la pluridisciplinarité de celle-ci.

I.4-4-2 Prise en charge des symptômes cliniques

I.4-4-2-1 Atteintes sensitivo-motrices

L'un des symptômes les plus fréquemment, mais non pas plus aisément, pris en charge est la spasticité. Le baclofène LIORESAL® ou le dantrolème DANTRIUM® sont les molécules généralement prescrites à cet effet. Toutefois la PEC de ce symptôme repose d'abord sur la kinésithérapie. Anciennement considérés comme délétères car jugés aggravants, les exercices d'étirements, de postures et de renforcements musculaires sont désormais recommandés quotidiennement. Les séances à domicile sont programmées par le praticien pour pouvoir être réalisées en autonomie et sans nécessité de matériel spécialisé. Cette PEC peut être



ponctuellement complétée par des stimulations électriques et/ou de la cryothérapie. De même, des injections de toxique botulique sont une option possible pour des raideurs localisées. En cas de spasticité diffuse, une pompe à baclofène peut être envisagée. Contrairement aux idées reçues, le cannabis et ses dérivés n'ont pas démontré d'efficacité pour cette indication¹³³.

I.4-4-2-2 Troubles de l'équilibre et de la marche

Pour les troubles de la marche et de l'équilibre, en fonction du degré de sévérité, la multidisciplinarité de la PEC peut se limiter au kinésithérapeute, ou nécessiter une équipe plus complète avec un médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR), un ergothérapeute, d'un pharmacien spécialisé dans les dispositifs médicaux (DM) d'aide à la marche et d'équipement à domicile, d'infirmières et/ou d'aides-soignantes à domicile. La fampridine, ou FAMPYRA®, par amélioration de la diffusion du potentiel d'action, est fréquemment utilisé chez les patients concernés par ces troubles¹³⁴. La kinésithérapie va aussi permettre par les exercices de posture, de corriger et compenser les déficits causés par d'autres symptômes. De plus, il existe des jeux vidéo, dits *serious games*, permettant d'aider le patient à compenser et corriger ces troubles¹³⁵.

I.4-4-2-3 Troubles sphinctériens et sexuels

Concernant les troubles sphinctériens, les PEC les plus légères se contenteront de rééducation périnéale, toutefois l'utilisation d' α -bloquant, comme l'alfuzosine XATRAL®, est chose courante en cas de rétention urinaire, car ce sont des molécules avec peu d'EI. Si les difficultés à vider la vessie perdurent, le sondage est une alternative fréquente et efficace. Chez les patients plutôt sujets aux fuites, ce seront les anticholinergiques qui seront conseillés, tels que le chlorure de trospium CERIS® ou l'oxybutine DITROPAN®. En cas d'échec et d'aggravation continue, le recours à la chirurgie peut être proposé par un urologue en accord avec le médecin de MPR.

La constipation peut être maîtrisée à long terme par une alimentation équilibrée et intégrant des aliments avec une action laxative modérée. Le recours aux lavements ou laxatifs ne doit rester qu'occasionnel. L'EDUCTYL®, suppositoire laxatif, peut paradoxalement être utilisé dans les cas d'incontinence fécale afin d'anticiper et éviter les situations d'impériosités. Des tampons obturateurs anaux sont aussi commercialisés et remboursés pour cette même indication.

Les troubles sexuels peuvent être corrigés à l'aide de molécules classiques comme le tadalafil CIALIS® ou le sildénafil VIAGRA® chez les hommes, bien que non-remboursées. Des injections intra-caverneuses de prostaglandines sont aussi envisageables, l'utilisation de pompe



ou de prothèse tout autant. Pour les femmes, la PEC se limitera souvent à la rééducation périnéale et à la lubrification. Toutefois, le recours à ces solutions ne sont pas toujours efficaces, et peuvent parfois être aggravantes en connaissance de l'origine psychologique de ces troubles. Ainsi, une PEC psychologique et/ou psychiatrique est souvent recommandée en parallèle¹³⁶.

I.4-4-2-4 Troubles oculaires

Enfin, concernant les troubles oculaires et de la vision, la seule véritable PEC existante repose sur la collaboration entre médecin de MPR, neurologue et ophtalmologue¹³⁷.

I.4-4-3 Prise en charge des symptômes invisibles

I.4-4-3-1 Fatigue

Comme évoqué précédemment, la fatigue est le symptôme le plus fréquent des patients atteints de SEP. Avant l'instauration d'un traitement, le patient doit d'abord apprendre à reconnaître les signes annonciateurs, adopter les réflexes nécessaires, et apprendre à organiser son mode de vie pour que celui-ci soit le moins impacté possible par ce symptôme. La mise en place de périodes de repos intermittentes est une nécessité absolue pour cela. Ces connaissances s'acquièrent lors de participation aux ateliers d'éducation thérapeutique.

La promotion d'une activité physique modérée est aussi nécessaire. C'est une habitude complexe à mettre en place, le patient étant déjà fatigué. Néanmoins, il faut trouver un juste milieu personnalisé qui permettra au patient d'entretenir ses capacités, et d'améliorer celles impactées par le handicap, sans qu'il n'accumule une fatigue plus importante qu'à l'origine, ou que les douleurs musculo-articulaires ne soient amplifiées. La balnéothérapie peut-être une très bonne alternative, tant que la piscine n'est pas trop chaude, la température élevée étant souvent jugée aggravante par les patients¹³⁸. La cryothérapie fait partie des alternatives proposées et souvent appréciées par les patients.

D'un point de vue médicamenteux, il n'existe aucune molécule disposant d'une AMM à cet effet. Toutefois, il est possible de voir des prescriptions d'amantadine MANTADIX®, de modafinil MODIODAL® ou de L-cartinine rédigées à cet effet. Les études ne s'accordent pas toutes sur leur efficacité et l'impact positif ne serait visible qu'en début de maladie, à des scores d'EDSS faibles. Il est plutôt recommandé de limiter l'utilisation de certains traitements, comme les coanalgésiques, les IFN β ou la cyclophosphamide. Toutefois, une bonne PEC des autres symptômes tend à diminuer la fatigue, particulièrement l'utilisation de la fampridine chez les patients sujets aux troubles de la marche.



Il est possible de voir cette fatigue amplifiée par des troubles du sommeil, dont l'origine tout autant physiopathologique, médicamenteuse et psychiatrique, rend difficile la prise en charge, les hypnotiques ayant souvent un impact délétère sur la cognition, déjà impactée par la SEP¹³⁹.

I.4-4-3-2 Douleurs

Il n'existe pas de PEC de la douleur spécifique à la SEP, elle n'est complexifiée que par la diversité de douleurs possibles : musculosquelettique, neuropathique intermittente, neuropathique continue, crâniofaciale ou migraineuse. Ainsi, les molécules utilisées tendront vers les antalgiques de paliers II ou III pour les algies classiques, et se tourneront vers les coanalgésiques pour les douleurs neuropathiques. Prégabaline LYRICA®, Gabapentine NEURONTIN® et Duloxetine CYMBALTA® sont les spécialités les plus fréquemment utilisées à cette indication. La Carbamazépine TEGRETOL® peut être prescrite en cas de névralgie des trijumeaux.

Une fois de plus, le recours à la kinésithérapie, l'ergothérapie et/ou la cryothérapie est vivement conseillé, la multidisciplinarité de l'accompagnement du patient étant la clé de sa PEC¹⁴⁰.

I.4-4-3-3 Troubles cognitifs

L'étendue des troubles cognitifs doit d'abord être évaluée à l'aide d'outils spéciaux avant de pouvoir être pris en charge. Il existe de nombreux tests à cet effet qu'il serait trop long de détailler, mais il est possible de comprendre précisément quelles sont les fonctions impactées par la maladie et à quels degrés pour chaque patient. Des exercices et entraînements de types rééducatifs sont possibles. Le fait que de nombreux patients présentent des troubles cognitifs non corrigés dépend plus de l'absence fréquente de leur diagnostic que de leur PEC¹⁴¹.

I.4-4-3-4 Troubles psychiatriques

À l'inverse des troubles cognitifs, les désordres psychiatriques peuvent être pris en charge de façon médicamenteuse. La prise d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine s'est révélée très satisfaisante dans l'accompagnement de la dépression. L'association avec une benzodiazépine agissant comme anxiolytique permet aussi une meilleure efficacité du traitement¹⁴². Il est toutefois préférable que ces prescriptions soient à l'initiative d'un psychiatre, afin que ce dernier puisse assurer un suivi régulier du patient, nécessaire en connaissance de l'impact de la sphère psychiatrique sur de nombreux autres symptômes de la SEP¹⁴³.

II. RECHERCHE INTERVENTIONNELLE

En France, la loi définit une recherche comme interventionnelle si elle comporte une intervention sur le patient qui n'entre pas dans le cadre de sa prise en charge habituelle. La simple prolongation d'un examen pour la récupération d'une variable non prévue par le soin courant fera donc basculer la recherche dans la catégorie interventionnelle.

Cette base étant posée, vous pouvez comprendre pourquoi cette deuxième partie est la plus conséquente de cette thèse. Afin de vous aider à vous retrouver dans les sous-parties qui vont suivre, vous pouvez vous référer à la figure 3 qui cartographie les différents protocoles de recherche interventionnelle sur la SEP, en fonction de leurs catégories et sous-embranchements.

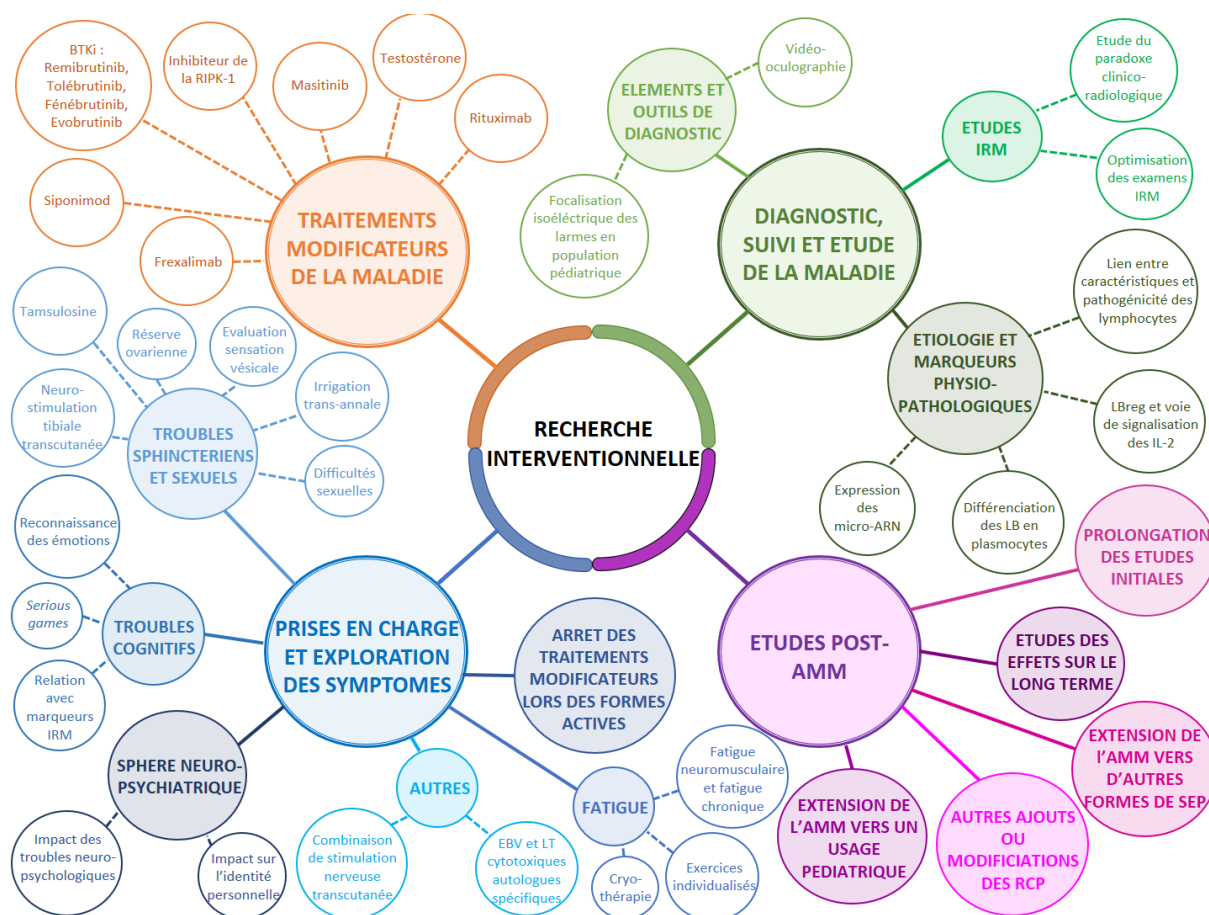


Figure 3 : Classification des différents protocoles de recherche interventionnelle répertoriés sur Clinicaltrials.gov en France au 15 avril 2023.

II.1 LES TRAITEMENTS MODIFICATEURS DE LA MALADIE

II.1-1 Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase de Bruton

II.1-1-1 Contexte

La Tyrosine Kinase de Bruton (BTK) a été mise en évidence en 1993 pour son implication dans l'agammaglobulinémie liée à l'X. Chez 85% des enfants atteints de cette pathologie, le gène codant pour la BTK était muté, se traduisant par un arrêt de la lymphogenèse B.

Ainsi, si elle est particulièrement connue pour son rôle dans la maturation et la différenciation des LB, elle est aussi exprimée dans la plupart des cellules hématopoïétiques. Seuls les plasmocytes, les LT et les cellules *Natural Killer* ne sont pas concernés par cette caractéristique.

De ce fait, l'utilisation d'inhibiteurs de la *Bruton Tyrosine Kinase* (BTKi) a trouvé sa place en onco-immunologie¹⁴⁴. En France, trois molécules de cette classe sont commercialisées. L'ibrutinib possède une AMM pour la PEC du lymphome du manteau, de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et pour la macroglobulinémie de Waldenström. L'acalabrutinib et la zanubrutinib sont uniquement indiqués dans le traitement de la LLC.

Si ces molécules ont démontré un service médical rendu (SMR) et une amélioration du service médical rendu (ASMR) importants, leur utilisation n'en reste pas moins très surveillée en connaissance de leurs nombreux EI. Parmi eux, la survenue de douleurs musculo-squelettiques rendent l'indication de ces trois principes actifs impensable dans la PEC de la SEP. Les risques d'atteintes cardiovasculaires, d'infections cutanées ou respiratoires, de désordres digestifs et de troubles hématologiques telles que l'hémorragie et la thrombopénie constituent les autres EI les plus courants, en plus des évidentes neutropénie et lymphocytose.

Toutefois il est fort probable que ces effets délétères soient dus à des inhibitions secondaires d'autres tyrosine kinases, conséquences indirectes d'effets non-spécifiques de la molécule qui n'agirait pas uniquement sur la BTK¹⁴⁵.

II.1-1-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques

Il est difficile de connaître le degré d'implication de la protéine BTK dans la SEP. Néanmoins, il semblerait que les LB mémoires pathogènes soient plus dépendants de la voie de signalisation

des BTK que les autres LB. Ainsi, les BTKi agiraient sur la production et la régulation des LB, ainsi que leur différenciation en plasmocytes pathogènes.

De nature lipophile, et de petits diamètres, les BTKi traversent la BHE pour agir directement sur l'inflammation, en régulant l'action des cellules microgliales et des astrocytes qui expriment aussi la BTK. Bien que le mécanisme ne soit pas compris, cela expliquerait pourquoi l'utilisation de ces molécules sur des modèles *ex-et in-vivo* aurait aussi mis en avant une action favorable à la remyélinisation¹⁴⁶.

II.1-1-3 Études en cours

Tableau 1 : Recensement des études cliniques sur la SEP utilisant les BTKi en molécules expérimentales en France en 2023.

ÉTUDE	GALÉNIQUE	PROMOTEUR	OBJECTIF	CENTRES	FIN
REMODEL-2	Rémibrutinib Comprimé en prise quotidienne	Novartis Pharmaceuticals	Comparer l'efficacité et la sécurité du rémibrutinib par rapport au tériflunomide dans la SEP-RR.	186 dont 14 français	2030
GEMINI 2	Tolébrutinib Comprimé en prise quotidienne	Sanofi	Evaluer l'efficacité de la dose quotidienne de tolébrutinib par rapport à une dose quotidienne de 14 mg de tériflunomide mesurée par le taux de rechute annualisé dans la SEP-RR.	185 dont 12 français	2023
PERSEUS	Tolébrutinib Comprimé en prise quotidienne	Sanofi	Déterminer l'efficacité du tolébrutinib par rapport au placebo pour retarder la progression de l'invalidité dans la SEP- PP.	292 dont 12 français	2024
HERCULES	Tolébrutinib Comprimé en prise quotidienne	Sanofi	Déterminer l'efficacité du tolébrutinib par rapport au placebo pour retarder la progression de l'invalidité dans la SP- SP.	301 dont 14 français	2024
FENhance	Fénébrutinib Comprimé en prise quotidienne	Hoffman – La Roche	Evaluer l'efficacité et la sécurité du fénébrutinib par rapport au tériflunomide sur la progression du handicap et le taux de rechute dans la SEP-RR.	137 dont 7 français	2025
FENTrepid	Fénébrutinib Comprimé en prise quotidienne	Hoffman – La Roche	Evaluer l'efficacité et la sécurité du fénébrutinib par rapport à l'ocrelizumab sur la progression de l'invalidité dans la SEP-PP.	212 dont 6 français	2026
evolutionRMS 1	Évobrutinib Comprimé en prise quotidienne	Merck Healthcare KGaA	Évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'évobrutinib par rapport au tériflunomide dans la SEP-RR	279 dont 11 français	2026
evolutionRMS 2				276 dont 9 français	2026



À ce jour, quatre nouveaux BTKi de seconde génération sont actuellement étudiés en France dans huit essais cliniques de phase III, randomisés, au minimum en double aveugle (les essais de Sanofi sont en triple aveugle et ceux de Merck Healthcare en quadruple aveugle). Ces essais, effectués dans une population exclusivement adulte, sont répertoriés dans le tableau 1.

L'évobrutinib et le tolébrutinib avaient obtenu des résultats prometteurs à l'issue d'essais de phase II chez des patients atteints de SEP-RR. Ces molécules étant des BTKi plus spécifiques, les rapports de sécurité s'étaient montrés plus engageants pour une utilisation dans le cadre de la SEP. Une surveillance des risques hémorragiques reste néanmoins de rigueur.

Le rémibrutinib et le fénébrutinib n'ont pas été soumis à des essais de phase II. Toutefois, l'intérêt porté aux conclusions des études sur les deux autres molécules, et les retours des rapports de sécurité ont permis aux laboratoires d'obtenir les feux verts pour les essais de phase III.

De plus, ces 4 molécules, à l'exception du fénébrutinib, se lient de manière irréversible à la BTK par une liaison covalente, ce qui permet une inhibition soutenue, sans nécessité d'exposition prolongée.

En plus de ces études de phase III, l'essai de phase II de Sanofi sur l'efficacité et l'innocuité du tolébrutinib chez des patients atteints de SEP-RR est en cours de prolongation jusqu'en novembre 2024, afin de récolter des données sur un plus long terme que l'aboutissement de la phase principale. Les résultats de ce protocole, enregistré sous le numéro européen 2018-004731-76, avait permis de déterminer la dose la plus efficace sur la stabilisation des critères d'imagerie. Cette dose, de 60mg quotidienne, est donc celle utilisée dans la prolongation de l'étude de phase II, et dans le protocole GEMINI 2¹⁴⁷. Le centre hospitalo-universitaire (CHU) de Nancy est le seul centre français parmi les 37 lieux d'investigation.

Les phases d'extension sont monnaie courante dans le domaine des essais cliniques médicamenteux, surtout dans le cas de traitements immunosuppresseurs utilisés dans la PEC de maladie dégénérative. À l'image de l'étude citée précédemment, cela permet au laboratoire d'obtenir des données à plus long terme, sans avoir à relancer une nouvelle étude et recruter de nouveaux patients. En fonction des promoteurs, les patients initialement sous placebo peuvent rejoindre le bras contrôle lors de la prolongation, qui ne se déroule plus en aveugle. Ces extensions de protocole ne bloquent pas non plus l'analyse et la parution des résultats de la



période principale de l'essai, autorisant le promoteur à engager la phase III si les conclusions sont probantes.

II.1-2 Masitinib

II.1-2-1 Contexte

Le masitinib est une molécule développée et commercialisée par AB Science, initialement utilisée dans le traitement des mastocytomes cutanés canins. Elle agit par inhibition spécifique de l'activité tyrosine-kinase du récepteur CD117, plus connu sous le nom de c-KIT. Ce ciblage permet la régulation de l'activité des mastocytes et des macrophages, réduisant ainsi l'intensité et l'activité des maladies inflammatoires¹⁴⁸. Cette molécule est aussi inhibitrice du *Platelet Derived Growth Factor* et du *Fibroblast growth factor*. L'ensemble de ces mécanismes permettent progressivement son utilisation dans la PEC des tumeurs pancréatiques et stromales gastro-intestinales, puis pour la maladie de Charcot en tant que médicament orphelin¹⁴⁹.

II.1-2-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques

L'action sur les macrophages et les mastocytes, ainsi que l'inhibition de l'activité inflammatoire qui en découle, justifient de manière fondée l'intérêt porté à l'utilisation du Masitinib dans la PEC de la SEP. De plus, l'efficacité de son utilisation dans le traitement de la maladie de Charcot, qui est une sclérose latérale amyotrophique, vient appuyer cet argument. Enfin, son ciblage spécifique des tyrosines-kinases rassure sur la sécurité de son emploi, à l'image des BTKi de seconde génération. Il se pourrait même, bien que ce ne soit pas confirmé, que la molécule n'agisse que sur l'immunité innée, ce qui serait une première dans le paysage thérapeutique de la SEP progressive¹⁵⁰.

II.1-2-3 Étude en cours

L'étude MAXIMS, menée par AB Science, est un essai clinique multicentrique de phase III, randomisé en quadruple aveugle. Elle a débuté en juin 2022 et a pour objectif de recruter 800 patients à travers 28 centres européens, dont 9 français. Son objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité du masitinib oral par rapport au placebo dans le traitement des patients atteints de SEP progressives sans poussées surajoutées. Les patients du bras expérimental reçoivent une dose de 3,0 mg/kg/jour en deux prises orales durant les 4 premières semaines de participation, augmentée à 4,5 mg/kg/jour durant les 92 semaines restantes. La fin de l'étude est programmée



pour décembre 2025. Le critère de jugement principal est basé sur l'évolution du score EDSS au cours de l'étude.

II.1-3 Siponimod

II.1-3-1 Contexte

De la famille pharmacologique du fingolimod, le siponimod, ou MAYZENT[®], avait déjà été sujet à une demande d'AMM dans la stratégie thérapeutique des SEP-SP actives, à la suite de la publication des résultats de l'étude EXPAND. Toutefois, la Haute Autorité de Santé (HAS) dépose le 22 juillet 2020 un avis à l'encontre du remboursement de la spécialité. L'absence de SMR dans la PEC de la SEP, et la présence d'autres options viables dans l'arbre décisionnel thérapeutique pour la même indication sont les principales causes du rejet. Néanmoins le refus ne concernant que les SEP-SP actives, le médicament semble toujours une piste intéressante pour les autres formes de la pathologie. Les données de la phase de prolongation pourraient aussi justifier l'évaluation de l'ASMR.

II.1-3-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques

Nous avons évoqué ci-dessus une similitude entre le siponimod et le fingolimod. En effet, ces molécules agissent par modulation des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate en se liant spécifiquement aux récepteurs S1P1 et S1P5. Une séquestration des LT au sein des ganglions lymphatiques est ainsi enclenchée par antagonisme fonctionnel. La proportion de LT circulants au sein du SNC s'en trouve nécessairement impactée, tout comme les phénomènes inflammatoires qui en résultent¹⁵¹.

II.1-3-3 Études en cours

Promue par Novartis Pharmaceuticals, l'étude EXPAND est toujours en cours pour sa phase d'extension en ouvert jusqu'en mars 2024. L'étude avait recruté à l'origine 1 652 participants répartis dans 289 centres, dont 11 français. Si les données sur l'innocuité, la tolérance et l'efficacité du traitement le justifient, une demande d'ASMR pourraient être émise afin d'obtenir un remboursement pour les formes SP.

À l'étude EXPAND s'ajoute le protocole NEOS : un essai randomisé en quadruple aveugle de 140 patients visant à démontrer la non-infériorité du siponimod et de l'ofatumumab par rapport au fingolimod dans la PEC des patients âgés de 10 à 17 ans atteints de SEP-RR. Le taux

annualisé de poussées et de lésions pondérées T2 à l'IRM, ainsi que les analyses sanguines et les données de sécurité permettront de répondre à cet objectif. L'investigation se déroule dans 56 centres, dont 3 français. Les sujets participent à une première phase d'étude de 12 semaines, avant de poursuivre par une phase de prolongation jusqu'en juin 2029.

II.1-4 Frexalimab

II.1-4-1 Contexte

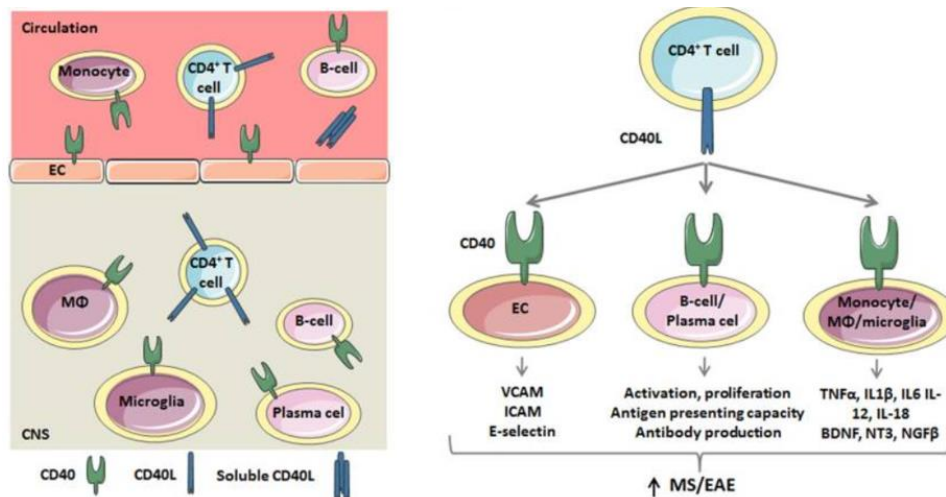
Le frexalimab est un anticorps monoclonal antagoniste du ligand du CD40 (Ac anti-CD40L). Cette classe thérapeutique a connu un intérêt scientifique certain au début des années 90 en présentant des succès dans la prévention du rejet d'allogreffe rénale sur des modèles primates. Par la suite, des essais cliniques sur l'homme ont été engagés au cours des années 2000 avec le ruplizumab dans la prise en charge de la glomérulonéphrite lupique. Bien que les premiers résultats soient prometteurs, les études ont cessé en raison d'événements thromboemboliques chez plusieurs sujets. Le toralizumab, autre anticorps anti-CD40L de première génération, fut aussi testé dans différentes pathologies auto-immunes inflammatoires, avec des résultats moindres. Les essais furent stoppés dès la survenue d'accidents thromboemboliques sur l'une de ces études.

Ces phénomènes indésirables sont dus à la portion Fc de ces anticorps, leur permettant de se fixer aux plaquettes et d'induire cette action thromboembolique. Des Ac anti-CD40L de seconde génération ont toutefois pu être développés ces dernières années. Désormais, soit les anticorps sont dénués de cette portion, soit l'affinité du fragment Fc pour les plaquettes a été diminuée. C'est cette seconde option qui a permis au frexalimab de passer les essais de sécurité et de figurer parmi les molécules testées dans l'aire thérapeutique de la SEP¹⁵².

II.1-4-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques

Contrairement à ce qui est observé chez les sujets sains ou atteints de maladie purement neurodégénérative, le ligand CD40 (CD40L) peut être exprimé par les cellules endothéliales, ainsi que par les LT CD4⁺ dans la physiopathologie de la SEP. Sans aucun signal déclencheur, Les LT dotés du CD40L vont venir activer les LB, les macrophages et les cellules dendritiques, car ils présentent des récepteurs CD40 à leur surface. Cette activation va induire la réception de cytokines et des molécules co-stimulatrices par les LT. Cette interaction cellule-cellule va engendrer par la suite le syndrome inflammatoire habituel de la SEP, ainsi qu'une réaction auto-

immune par infiltration des LT CD40L⁺ dans le SNC, tel que schématisé par la figure 4¹⁵³. Le CD40L est suspecté d'avoir une implication plus conséquente que cela dans la SEP, en agissant à d'autres niveaux et sur divers facteurs. Toutefois, ces éléments sont suffisants pour saisir l'intérêt que représentent les Ac anti-CD40L dans la stabilisation clinique des sujets atteints de SEP.



Aarts et al., *Front Immunol.* 2017;8:1791

Figure 4 : Implication du ligand CD40 dans les mécanismes inflammatoires et auto-immuns de la SEP.

II.1-3-3 Étude en cours

Actuellement, Sanofi sponsorise une étude de phase II en quadruple aveugle, randomisée, comparant l'efficacité et la sécurité du frexalimab *versus* placebo chez des patients atteints de SEP-RR. 129 patients sont inclus à ce jour, et ce depuis juin 2021. L'essai a débuté par une première phase de 2 semaines en aveugle et randomisé, suivie par une seconde période de 76 semaines en ouvert avec prise du traitement expérimental pour tous les sujets volontaires.

L'essai a pour but d'être une preuve de concept pour de futures études de phase III. Les critères de jugement principal et secondaires sont basés sur le suivi d'apparition ou d'élargissement de lésions visibles à l'IRM. Des paramètres pharmacocinétiques sont aussi récoltés afin de pouvoir établir le profil pharmacodynamique de la molécule.

L'étude se déroule dans 48 centres à travers le monde, dont 5 en France. Les résultats finaux de l'étude sont programmés pour Avril 2025, toutefois les données de la phase A semblent concluantes puisque Sanofi étudie actuellement d'ores et déjà la faisabilité d'un nouvel essai.



II.1-5 Testostérone

II.1-5-1 Contexte

L'importante différence de prévalence de la SEP entre la population féminine et masculine a été à l'origine de nombreuses interrogations sur son origine. Parmi les hypothèses souvent retenues, le rôle des hormones sexuelles fait partie des plus évoquées, et principalement l'implication de la testostérone en tant que facteur protecteur.

Cette supposition a été validée à plusieurs reprises lors de l'analyse de diverses cohortes chez l'adulte. Une étude sur 68 sujets masculins atteints de SEP a révélé un déficit significatif ($p < 0,01$) en testostérone en comparaison à 48 volontaires sains de même sexe. Une autre étude de données du système de santé anglais récoltées entre 1999 et 2011 a souligné une association entre la survenue de SEP et l'hypofonctionnement testiculaire. Le risque relatif de cette association est estimé à 4,62, avec pour intervalle de confiance [2,3-8,24], et un $p < 0,0001$. Si l'écrasante majorité s'accorde sur la relation entre le déficit en testostérone et la SEP, toutes les associations ou différences entre cas et témoins ne se sont toutefois pas révélées significatives¹⁵⁴.

II.1-5-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques

Le phénomène qui nous intéresse concerne l'action de la testostérone sur la démyélinisation. Cette hormone induirait la prolifération et les mécanismes de différenciation des précurseurs d'oligodendrocytes en cellules matures. Ce procédé est le résultat d'une cascade complexe provoquée par l'activation des récepteurs neuronaux aux androgènes.

Les résultats d'expérimentations animales chez des sujets dont la démyélinisation a été induite par la cuprizone, un puissant chélateur du cuivre, puis traités par testostérone durant 6 semaines, ont été sans équivoque. Tous les sujets, mâles comme femelles, ont en effet connu un épisode de remyélinisation par recrutement d'oligodendrocytes. L'imputabilité du traitement par testostérone était confirmée par l'absence de réparation spontanée de la gaine de myéline durant les 12 semaines entre l'arrêt de la cuprizone et le début de l'hormonothérapie. De plus, une gonadectomie avait préalablement été réalisée, afin d'éviter toute interaction avec une production naturelle de testostérone, ou autre hormone sexuelle¹⁵⁵.

II.1-5-3 Étude en cours

L'essai clinique TOTEM-RRMS est une étude française répartie sur 5 centres du territoire national, promue par le CHU de Strasbourg, avec le soutien du laboratoire Bayer, et en collaboration avec la fédération hospitalo-universitaire NEUROGENYCS. C'est un essai de phase II, randomisé, en quadruple aveugle, évaluant l'efficacité de testostérone NEBIDO® comparé à un placebo chez 40 patients masculins atteints de SEP-RR. Les sujets doivent présenter un hypogonadisme, être âgés de 18 à 55 ans et dont l'état clinique correspond à un score EDSS maximal de 7. Une dose de 1 000mg testostérone sera injectée le premier jour de participation, puis à 6 semaines, et toutes les 12 semaines par la suite, durant 66 semaines de participation. Le recrutement a débuté en octobre 2019 et doit se conclure courant 2023.

Le critère d'évaluation principal repose sur la comparaison des images issues d'examens IRM réalisées à l'inclusion, lors de la 30^{ème} semaine de participation, et lors de la visite de fin d'étude. Les examens chercheront à mettre en évidence une réduction de l'atrophie thalamique et une modification de la diffusivité transversale des lésions. Les critères secondaires seront basés sur le suivi des séquences d'IRM recommandées pour la SEP, sur la variation du score d'EDSS, et sur l'impact comportemental de cette PEC.

TOTEM-RRMS est le premier et unique essai clinique du territoire français randomisé s'intéressant à cette utilisation de la testostérone dans la SEP.

II.1-6 Rituximab

II.1-6-1 Contexte

Bien que le rituximab apparaisse dans la stratégie thérapeutique des SEP-PP d'aggravation insidieuse, il n'en possède pas pour autant une AMM en raison d'un SMR et d'une ASMR jugés insuffisants par la HAS en juin 2019 à la suite de l'étude OLYMPUS. Néanmoins, l'autorisation de commercialisation de l'ocrelizumab, possédant un mécanisme d'action identique, dans la PEC des formes RR et SP actives, ainsi que les données de sécurité du rituximab dans ses autres indications, permettent d'envisager une nouvelle évaluation de la HAS pour une utilisation dans les SEP-RR.



II.1-6-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques

En tant qu'anti-CD20, le rituximab réduit l'activité des LB en ciblant leurs protéines de surface CD20. Selon certains travaux spécifiques à la SEP, ce médicament pourrait aussi cibler dans certaines sous-familles de LT qui présenteraient les marqueurs CD20. Toutefois cette dernière allégation reste encore à démontrer, tout comme son implication dans l'efficacité et la sécurité du traitement.

À l'instar de l'ocrelizumab, la prescription d'anti-CD20 permet souvent dans la PEC de la SEP d'éviter ou de prendre le relai des spécialités à risque de LEMP, et d'assurer autant une bonne tolérance qu'une bonne observance au traitement.

II.1-6-3 Étude en cours

En recrutant 386 patients atteints de SEP-RR actives, âgés de 18 à 55 ans et présentant un score EDSS inférieur à 5, le CHU de Rennes a pour objectif de démontrer la non-infériorité du rituximab comparé à l'ocrelizumab. L'essai randomisé en quadruple aveugle TRIO comparera l'injection de rituximab à la dose de 1000mg lors de l'inclusion et 15 jours plus tard, puis à 500mg tous les 6 mois jusqu'au 24^{ème} mois de participation, et enfin à l'administration de 300mg d'ocrelizumab de façon semestrielle durant 2 années de plus.

L'évolution de la maladie sur 2 ans, l'étude des critères cliniques et IRM tous les 6 mois, les auto-évaluations biannuelles de la qualité de vie, les taux annualisés de rechutes, l'impact médico-économique ainsi que les critères de sécurité sur 2 ans seront recueillis pour pouvoir conclure à une non-infériorité du rituximab comparé à l'ocrelizumab.

II.1-7 Inhibiteurs de la receptor-interacting protein kinase 1

II.1-7-1 Contexte

En se liant au *receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1* (RIPK-1), la protéine kinase 1 conduit à la mort cellulaire et à l'activité inflammatoire par activation des astrocytes et des macrophages résidents du SNC. Dans plusieurs maladies auto-immunes du système nerveux, l'activité RIPK-1 est anormalement augmentée, ce qui le désigne comme une cible intéressante dans la thérapie de ces pathologies. C'est en suivant cette logique que Sanofi a mis en place des essais pour les inhibiteurs des RIPK-1 (RIPK-1i) dans la PEC de la sclérose latérale amyotrophique et de la SEP¹⁵⁶.



II.1-7-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques

Les anomalies de fonctionnement de RIPK-1 liées à la SEP ne sont pas encore tout à fait claires. Pour autant, la petite portion d'essais dans la littérature y étant consacrée s'accorde sur une régulation de l'activité des macrophages et des astrocytes lors de l'inhibition de ce récepteur.

II.1-7-3 Étude en cours

II.1-7-3-1 Design de l'étude

Lancé en décembre 2022, l'essai U1111-1271-1257 de Sanofi est une étude de phase II randomisée opposant la molécule SAR443820 à un placebo, analysant en quadruple aveugle les différences de taux de chaînes libres de neurofilaments sériques entre chaque bras de participants. Les 168 participants seront inclus pour 48 semaines dans une phase A, et pourront continuer à participer à la phase ouverte d'une même durée. Naturellement, si le critère de jugement principal se limite à l'analyse de ces chaînes de neurofilaments à l'issue des 48 et 96 semaines de participation, la quarantaine d'objectifs secondaires se pencheront sur l'évolution de la maladie, des scores EDSS, d'examens cliniques, cognitifs et radiologiques, ainsi que sur la surveillance de survenue d'événements indésirables lors des deux phases.

Les participants sont actuellement en phase de recrutement dans 21 centres, dont quatre sont français. Le planning prévisionnel établit la fin de l'étude pour août 2025.

II.1-7-3-2 Chaînes légères de neurofilaments sériques

Définies ici comme critère de jugement principal, les chaînes légères de neurofilaments sériques, ou *serum neurofilament light chains*, (sNFL), sont des protéines exprimées spécifiquement dans les neurones, et majoritairement dans les axones. Lors d'épisodes de démyélinisation, tels que provoqués par la SEP, ces sNFL sont détachées de l'axone et sont retrouvables par la suite dans la circulation sanguine. Suggérés à la fin des années 2010 comme de potentiels biomarqueurs d'intérêt, ces neurofilaments sont de bons indicateurs des dégâts axonaux et permettraient à l'avenir de suivre, si ce n'est de prédire, la progression de la maladie¹⁵⁷.

II.2 LA PRISE EN CHARGE ET L'EXPLORATION DES SYMPTÔMES

II.2-1 Troubles sphinctériens et sexuels

II.2-1-1 Tamsulosine

II.2-1-1-1 Contexte

La correction des retentions urinaires par l'utilisation d' α -bloquants est chose commune dans la PEC de ce symptôme chez les sujets atteints de SEP, comme évoqué dans la partie I.4-4-2-3. Si le recours à cette classe thérapeutique est accepté par les praticiens et les patients, l'efficacité de son action n'a cependant jamais été réellement évaluée dans cette population.

II.2-1-1-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques

Le mécanisme d'action habituel de la tamsulosine n'est pas altéré pas la physiopathologie de la SEP. Ainsi, le principe actif va se lier aux sous-récepteurs α -1A-adrénérique et α -1D-adrénérique post-synaptiques de manière compétitive et sélective. Cette liaison va bloquer la transmission des signaux de contraction musculaire, engendrant un relâchement du muscle lisse prostatique et urétral. *De facto*, le débit urinaire se retrouve augmenté, la miction est améliorée et les syndromes obstructifs sont atténués.

Toutefois, comme le souligne leur mécanisme d'action, les α -bloquants sont prescrits en soins courants dans le traitement des affections prostatiques, donc uniquement chez les hommes. Néanmoins, bien qu'aucune indication n'existe pour les sujets féminins, les molécules semblent procurer l'effet escompté chez les patientes atteintes de SEP. À noter qu'un avis dérogatoire de l'HAS du 26 novembre 2010 autorise déjà le remboursement de cette spécialité à titre exceptionnel pour les femmes dans le cadre de la PEC symptomatique de la SEP.

II.2-1-1-3 Étude en cours

Les éléments établis dans la précédente partie sont ceux ayant mené à créer l'étude ALPHA-SEP. Celle-ci vise à évaluer l'efficacité de la molécule α -bloquante tamsulosine, à la dose quotidienne de 0,4mg dans le traitement de la dysurie symptomatique dans la SEP chez 60 femmes majeures. Les critères d'inclusion correspondent à un score EDSS inférieur à 7,5 et à un *International Prostate Symptom Score* (IPSS) inférieur à 7. Le design de l'étude est un cross-over, randomisé en triple aveugle, durant 3 mois où la molécule d'intérêt est comparée au



placebo. Chaque traitement est administré pendant 30 jours avec une phase de *wash-out* intermédiaire de 30 jours.

L'efficacité est par la suite évaluée à l'issue de chaque phase selon l'évolution des scores IPSS et *Urinary Symptom Profile*, la variation des résidus post-mictionnel et du débit urinaire maximal, la modification des scores de qualités de vie et de ressenti de la fatigue, sans oublier la survenue d'évènements indésirables.

L'étude a lieu au CHU de Nîmes depuis octobre 2022 et se conclura en mars 2024.

II.2-1-2 Neuro-stimulation tibiale transcutanée

II.2-1-2-1 Contexte

Le traitement de l'hyperactivité vésicale par la neurostimulation tibiale postérieure (NTP) est inspiré de la médecine traditionnelle chinoise qui décrivait à la cheville la présence du point S6. La stimulation de cette zone était évoquée comme source d'interférence avec le système urinaire. C'est à partir de ce postulat qu'a été pensée l'application thérapeutique d'une stimulation transitoire transcutanée répétée par électrodes adhésives du nerf tibial postérieur.

II.2-1-2-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques

Comme pour la tamsulosine, il n'existe pas de mécanisme propre à la SEP pour ce dispositif. Pour saisir le principe permettant à la NTP d'agir, il est nécessaire de savoir que les fibres constituant le nerf sensitivomoteur mixte tibial trouvent leur origine au niveau du plexus sacral, entre la 4^{ème} vertèbre lombaire et la 3^{ème} sacrale. Or nous retrouvons dans ce même plexus les racines sacrées régissant le fonctionnement des sphères sphinctérienne et vésicale.

Toutefois, nous ne savons pas avec précision si la NTP agit spécifiquement par inhibition nociceptive de la vessie, par inhibition motrice de l'activité vésicale, par neuromodulation de la spasticité, ou si ce n'est par l'ensemble de tous ces mécanismes. Une possible hausse du taux d'endorphine est aussi estimée plausible.

La stimulation s'effectue par la décharge de micro-stimuli d'environ 200 μ s, par le biais de deux électrodes positionnées respectivement en regard de la malléole interne et une dizaine de centimètres au-dessus. L'intensité dépend de la réponse du patient, et se positionne entre 10 et 50 milliampères, à 15 Hertz maximal de fréquence. L'AMM recommande une utilisation autonome du dispositif durant une vingtaine de minutes quotidiennement, après éducation thérapeutique préalable du patient¹⁵⁸.



II.2-1-2-3 Étude en cours

En France, le CHU de Lille s'est intéressé à l'utilisation de ce dispositif dans l'amélioration de la vidange de la vessie dans la PEC symptomatique de la SEP au travers de l'essai en quadruple aveugle randomisé NEUROSTIM-SEP1. L'étude désire comparer l'efficacité de la NTP transcutanée comparée à un placebo (dispositif similaire ne délivrant pas de décharge) lors d'une utilisation quotidienne d'une demi-heure pendant 12 semaines chez des sujets atteints de SEP et d'une dyssynergie vessie-sphincter nécessitant l'auto-sondage intermittent comme recours exclusif. Les patients avec un score EDSS supérieur ou égal à 6, présentant une atteinte rénale grave, de type insuffisance rénale, ou présentant une vessie hyperactive sont exclus de ce protocole.

Les 68 patients inclus depuis décembre 2021 seront évalués selon le *ratio* volume d'urine par rapport au volume total de la vessie en critère de jugement principal. Les objectifs secondaires s'intéresseront aussi à d'autres paramètres mictionnels et urinaires, ainsi qu'à la surveillance de symptôme et l'impact sur la qualité de vie. Les résultats devraient être disponibles à partir d'avril 2024.

II.2-1-3 Évaluation de la sensation vésicale

II.2-1-3-1 Contexte

Bien que figurant parmi les symptômes les plus fréquents chez les patients vivants avec une SEP, l'hyperactivité vésicale n'a jamais été évaluée, ni sur le plan clinique, ni sur le plan urodynamique chez ces sujets. Nous savons déjà que la survenue de contractions anormales lors du remplissage de la vessie, témoignant d'une hyperactivité du détrusor, est la principale cause d'hyperactivité vésicale. Toutefois d'autres sensations de la vessie sont parfois ressenties sans pouvoir être imputées au détrusor¹⁵⁹. Identifier et mieux comprendre ces sensations seraient une porte d'entrée pour l'exploration des mécanismes en causes.

II.2-1-3-2 Étude en cours

Le protocole CUBS-MS est ouvert à tous les patients majeurs atteints de SEP, dont les troubles de la vessie ne sont pas corrigés, que ce soit de façon médicamenteuse ou chirurgicale. L'analyse portera sur le recueil de la première sensation de remplissage, de la première envie de miction, de l'envie urgente de miction ou encore de la forte envie mictionnelle. L'intensité de ces données sera évaluée à l'aide d'une échelle de Likert et sera récoltée durant la réalisation de trois cystométries distinctes. Une tâche cognitive consistant en un test de Stroop¹⁶⁰ sera



réalisée en plus lors de la 3^{ème} cystométrie afin d'observer les potentielles variations de ressentis des sensations lors de cette tâche attentionnelle distractive.

L'Hôpital Tenon de l'Assistance publique des hôpitaux de Paris (AP-HP) recrute depuis mars 2023, et durant 2 ans, 113 volontaires pour participer à cette étude.

II.2-1-4 Irrigation trans-anale

II.2-1-4-1 Contexte

Contrairement aux précédents paragraphes traitant de la sphère urinaire, l'irrigation trans-anale (ITA), comme son nom l'indique, est une méthode de vidange intestinale par l'intermédiaire d'une sonde instillant de l'eau dans le colon. Dans le cadre de la SEP, les recommandations de PEC des symptômes fécaux se limitent aux soins intestinaux standards (SIS) : mise en place d'un régime adapté, massages abdominaux, apport de liquide, pratique d'une activité physique régulière et traitements médicamenteux laxatifs ou constipants, en fonction de la symptomatologie. Située entre les traitements invasifs et les SIS dans la stratégie thérapeutique des troubles digestifs, l'ITA a fait ses preuves chez les patients blessés au niveau médullaire, avec une nette amélioration de la qualité de vie. C'est dans ce contexte que Wellspect HealthCare a développé son DM d'ITA : Navina Smart. Toutefois, sans ASMR démontrée par rapport aux autres dispositifs similaires, le produit n'a pas obtenu d'autorisation de remboursement.

II.2-1-4-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques

De nouveau, le mécanisme d'action du Navina Smart par ITA n'est pas spécifique à la SEP. L'instillation du fluide par une sonde permet un lavement étanche aboutissant à une vidange du rectum et du côlon gauche. De plus l'irrigation induit une distension mécanique se traduisant par des contractions coliques qui favorisent la selle¹⁶¹.

II.2-1-4-3 Étude en cours

Wellspect HealthCare a implémenté en décembre 2020 son projet dans 5 centres répartis dans autant de pays européens différents, dont la France à l'hôpital Tenon. 92 patients présentant une dysfonction intestinale neurogène due à une SEP seront randomisés pour recevoir durant 8 semaines soit une PEC par ITA avec le DM Navina Smart, soit par des SIS réévalués tous les 2 jours. Les critères de jugements sont basés sur les variations des différents scores d'incontinence fécale, de constipation et de qualité de vie, ainsi que sur le recueil des paramètres

d'utilisation et de sécurité du DM. Ces données seront récoltées à 4 et 8 semaines de participation et permettront d'obtenir des résultats courant 2023.

II.2-1-5 Réserve ovarienne

II.2-1-5-1 Contexte

Étant une pathologie à prédominance féminine, il n'existe paradoxalement qu'une poignée d'études portant sur la fertilité féminine. Pourtant, de par sa nature inflammatoire et auto-immune, il semble cohérent que la SEP puisse être responsable d'un effet délétère sur la réserve ovarienne. Le peu de résultats disponibles ne sont issus que d'un nombre insuffisant de patientes, et les conclusions divergent d'une étude à une autre. Conclure de l'incrimination de la SEP dans la survenue d'insuffisance ovarienne primaire chez ces sujets permettrait par la suite de mettre en place un accompagnement thérapeutique visant à préserver la fertilité.

II.2-1-5-2 Étude en cours

Les paramètres de la réserve ovarienne s'obtiennent en dosant l'hormone antimüllérienne (AMH) et en dénombrant le nombre de follicules antraux, contenant les ovocytes en maturation, lors d'une échographie¹⁶². Les résultats obtenus lors de ces examens seront analysés chez 160 participantes âgées de 25 à 35 ans. La moitié du *pool* sera constituée de sujets présentant une SEP, tandis que la seconde moitié composée de volontaires sains constituera le groupe de référence. L'inclusion au protocole FEMINISEP a lieu d'avril 2023 à avril 2025 au CHU de Bordeaux.

Afin d'éviter un important nombre de biais, les femmes présentant des antécédents de chirurgie ovarienne, chimiothérapie et radiothérapie pelvienne ; un syndrome de Turner, une endométriose ou une pré-mutation de la ribonucléoprotéide 1 messagère de l'X fragile ne pourront être incluses.

II.2-1-6 Difficultés sexuelles

II.2-1-6-1 Contexte

Les troubles sexuels, bien que fréquemment constatés dans la population atteinte de la SEP, ne sont que rarement évoqués par les patients, que ce soit par pudeur, fierté ou déni. Or, la santé sexuelle est considérée comme un droit humain par l'organisation mondiale de la santé, et une PEC adaptée devrait, en toute logique, rehausser la qualité de vie du patient. De plus, ces troubles, bien que physiques semblent aussi amplifiés par l'impact psychologique de la maladie.



II.2-1-6-2 Étude en cours

L'objectif de l'étude NEUROSEX est simple : évaluer l'efficacité de la mise en place d'un protocole de dépistage des troubles sexuels, et d'un accompagnement paramédical précoce et adapté à ce désordre, au sein d'une population majeure souffrant de maladies neurologiques. Les deux pathologies correspondant aux critères d'inclusion sont la SEP et le gliome.

L'évaluation de ce parcours est effectuée par comparaison de l'évolution des scores à différents questionnaires réalisés à l'inclusion, puis à 3 et 6 mois de participation. Les items portent sur l'intimité et la sexualité, l'anxiété et la dépression, l'estime de soi et la qualité de vie. Ce dernier test est différent si le patient est inclus pour une SEP, ou pour un gliome. Afin de limiter au mieux l'impact initial des troubles anxieux et dépressifs sur les désordres sexuels, les patients doivent néanmoins présenter un score faible au questionnaire concerné lors de sa complétion à l'inclusion. Une échelle de satisfaction trimestrielle du programme de *counseling* en santé sexuelle fait aussi partie des critères de jugement secondaires.

L'hôpital de la Pitié Salpêtrière, de l'AP-HP, devait inclure 54 participants entre juillet 2017 et juillet 2022. Toutefois, aucun article n'est encore sorti à ce jour sur cette étude.

II.2-2 Fatigue

II.2-2-1 Fatigue neuromusculaire et fatigue chronique

II.2-2-1-1 Contexte

Si la fatigue chronique est le symptôme commun à la quasi-totalité des patients de SEP, son aspect multidimensionnel et multifactoriel en fait aussi le moins bien compris et traité. Néanmoins, il ne demeure pas impossible qu'à l'origine de cette fatigue particulière puisse se cacher une origine neuromusculaire. En connaissance des symptômes musculaires, moteurs et neurologiques sous-jacents, ainsi que de l'effort, conscient ou non, déployé par le patient pour y faire face, cette hypothèse ne semble pas dénuée de toute logique¹⁶³. La valider permettrait tout du moins d'améliorer la PEC et d'axer les soins du patient de façon plus efficace.

II.2-2-1-2 Étude en cours

La compréhension de l'origine de la fatigue chronique chez le patient atteint de SEP est l'objectif visé par l'étude de phase II FatSEP, menée au CHU de Saint-Etienne. Afin d'y répondre efficacement, trois groupes de 20 participants effectueront trois visites espacées de 15 jours. Le premier groupe expérimental sera composé de sujets atteints d'une SEP et ne



ressentant qu'une faible fatigue, tandis que le second groupe rassemblera ceux présentant une fatigue plus importante. Le groupe témoin inclura des volontaires sains, sans trouble cardiaque au repos, non-traités par des médicaments impactant à quelque degré qu'il soit la fatigue, et ne consommant pas de substance pouvant jouer sur l'excitabilité cortico-spinale.

La première visite consistera en un prélèvement sanguin, un examen cardiopulmonaire avec évaluation de la capacité d'extraction d'oxygène musculaire et un bilan de dépistage des troubles du sommeil. En plus de ces paramètres cliniques et biologiques, le patient devra répondre à six questionnaires permettant d'évaluer la qualité de vie et l'impact de la fatigue sur divers critères. La deuxième visite sera uniquement axée autour de l'évaluation neuromusculaire comprenant un test de fatigue, une mesure de la force isométrique volontaire, une stimulation d'un des nerfs périphériques ainsi qu'une stimulation magnétique trans-crânienne, un électromyographe de surface, une observation de la thermorégulation, puis le recueil de la fatigue perçue et cognitive. Enfin la troisième visite s'intéressera à la fatigue métabolique par analyse des images issues d'un examen IRM.

L'étude sera clôturée au début du second semestre de 2023 et devrait aboutir sur une étude de plus grande ampleur en fonction des résultats obtenus.

II.2-2-2 Cryothérapie

II.2-2-2-1 Contexte

La cryothérapie est généralement appréciée par les patients atteints de SEP pour ses vertus bénéfiques sur les atteintes sensitivo-motrices, les douleurs neuropathiques ainsi que la fatigue. Elle se présente comme un substitut partiel intéressant à la pratique d'une activité physique régulière, recommandée pour l'amélioration de la fatigue, qui est souvent considérée comme trop contraignante moralement et physiquement par les patients au vu de leurs symptômes.

Bien que les effets indésirables soient rares et que les patients en sont satisfaits, l'efficacité du procédé n'a pas encore été évaluée.

II.2-2-2-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques

Il n'est pas possible de connaître avec précision le mécanisme menant la cryothérapie à réduire la fatigue. En revanche, nous connaissons la composante multifactorielle et multidimensionnelle de ce symptôme. Or la cryothérapie, par son action va venir impacter ces différents facteurs favorisants, et par escalade améliorer la fatigue.



Pour que cette technique fonctionne, il est nécessaire de provoquer un choc thermique pour que les thermorécepteurs enclenchent divers mécanismes de thermorégulation ainsi qu'une vasoconstriction. Ces deux réactions vont aboutir à une hausse du débit sanguin au niveau musculaire par augmentation du volume d'éjection systolique permettant une amélioration de l'oxygénation.

Il découle de ce mécanisme une réduction de la souffrance musculaire avec une récupération accrue, une chute des cytokines et marqueurs pro-inflammatoires, une élévation des IL-10 anti-inflammatoires et augmentation des défenses antioxydantes. Le froid, en agissant sur les fibres nerveuses démyélinisées, va aussi permettre de diminuer la sensibilité des blocs de conduction.

À noter que les résultats obtenus sur l'organisme semblent toutefois technique-dépendants, et varient en fonction de la durée, l'intensité et la régularité du procédé¹⁶⁴.

II.2-2-2-3 Étude en cours

La Fondation Ildys et l'université catholique de Lille cherchent 80 patients, âgés de 18 à 65 ans avec un score EDSS inférieur 6, pour participer à l'étude CRYOSEP qui désire évaluer l'efficacité de la cryothérapie sur la fatigue des patients atteints de SEP. L'essai est conçu en triple aveugle. La randomisation répartira les participants en quatre groupes : deux d'entre eux testeront des séances expérimentales de cryothérapies de 2 à 3 minutes à -120°C. Dans l'un de ses groupes seront accueillis les sujets hospitalisés, qui réaliseront une séance quotidienne durant les cinq premiers jours de la semaine pendant trois semaines, soit quinze séances. Le second groupe expérimental pourra réaliser ses 15 séances en ambulatoire, lors des jours de soins habituels. Les deux groupes témoins reprennent le même concept à l'identique, à l'exception de la température du cryo-sauna qui sera limitée à -30°.

Si le critère de jugement principal est l'évaluation du score de la fatigue noté sur l'échelle de sévérité de la fatigue, les objectifs secondaires se pencheront sur l'évolution du syndrome de la spasticité et des symptômes dépressifs à la fin de l'essai, à 1 mois et 2 mois post-inclusion, puis 1 an après la participation ; à l'évaluation de la douleur, de la qualité du sommeil et de la qualité de vie, ainsi que les changements d'habitudes post-rééducation. Enfin, un médecin examinera l'endurance physique, l'équilibre dynamique et l'équilibre statique.

Le protocole se déroulera de mars 2023 à juin 2027.



II.2-2-3 Exercices individualisés

II.2-2-3-1 Contexte

Nous l'avons déjà évoqué dans la partie consacrée à la PEC de la fatigue, mais la pratique d'une activité physique modérée fait partie des solutions efficaces pour lutter contre la fatigue en l'absence de thérapie dédiée. Toutefois, il n'est pas toujours possible pour les patients de suivre des entraînements classiques car ceux-ci peuvent aggraver les symptômes musculo-articulaires, et amplifier la fatigue, ce qui rend la pratique contre-productive. La personnalisation d'un programme d'entraînement semble être une absolue nécessité, bien que l'efficacité de cette adaptation individualisée ne soit pas encore calculée.

II.2-2-3-2 Étude en cours

Depuis avril 2021, le CHU de Saint-Etienne recrute 38 patients atteints de SEP-RR âgés de 18 à 70 ans, présentant un score EDSS de 5 et une fatigue cliniquement avérée à l'aide de questionnaires spécialisés pour rejoindre le protocole REEN-SEP. Durant trois mois, les participants du groupe expérimental auront accès à des programmes personnalisés, à l'inverse du groupe témoin qui suivra un entraînement sans adaptation. Seuls les sujets n'auront pas connaissance du bras dans lequel ils seront assignés par randomisation. À l'issue de la participation, la variation du score de fatigue au questionnaire *Fatigue Severity Scale* sera analysée. Des marqueurs respiratoires et sanguins, la qualité de vie et du sommeil, l'évaluation de la dépression, ainsi que les données de stimulation magnétique trans-crânienne et d'électrostimulation nerveuse à trois mois feront l'objet d'analyses secondaires. Une publication est prévue à partir de 2024.

II.2-3 Troubles cognitifs

II.2-3-1 Relation troubles cognitifs et marqueurs IRM

II.2-3-1-1 Contexte

Parmi les trois formes de SEP, les troubles cognitifs associés à la primaire progressive sont les moins bien compris et étudiés. Cependant, les différents essais semblent s'accorder sur l'origine de ces symptômes. Ces derniers seraient principalement secondaires à l'altération de la substance grise du cortex cérébral.



II.2-3-2-1 Étude en cours

Un design cas-témoin a été choisi par le CHU de Bordeaux pour explorer cette question des troubles cognitifs chez cette catégorie de patients SEP. 40 sujets majeurs atteints d'une forme PP, ainsi que 40 volontaires sains participeront à l'étude *via* 4 axes d'évaluation : une mise en situation en réalité virtuelle ; un ensemble de tests cognitifs étudiant les capacités liées au traitement de l'information, la mémoire de travail, la concentration, ou les fonctions exécutives ; une évaluation psychologique pour exclure les comorbidités psychiatriques et évaluer le niveau de fatigue ; ainsi qu'un examen IRM mêlant séquences morphologiques et fonctionnelles des substances blanches et grises. Les patients atteints de SEP seront aussi soumis à une consultation clinique avec calcul du score EDSS, complétée par une évaluation supplémentaire : le *Multiple Sclerosis Functional Composite*. Ce panel de tests sera effectué à l'inclusion puis annuellement durant deux ans.

Les analyses IRM seront ensuite comparées aux différents résultats obtenus à chaque module, en prenant en compte la progression au fil des visites. Afin d'éviter de nombreux biais dans les résultats, un patient atteint depuis plus de 15 ans par la SEP ne pourra être éligible. De même, tout participant atteint d'un trouble psychiatrique, présentant une dépendance à l'alcool et autres substances toxiques, ou ne pouvant pas accomplir ou comprendre les tâches demandées (à cause d'analphabétisme par exemple) ne pourront être inclus. Un déclin neurologique observé chez un volontaire sain sera un motif d'exclusion secondaire.

Initiée en 2014, cette étude longitudinale nommée PRO-COG se conclura en 2026. Les CHU de Poitiers et de Limoges sont les centres extérieurs qui participent à cette étude multicentrique.

II.2-3-2 Reconnaissance des émotions

II.2-3-2-1 Contexte

Les troubles émotionnels font partie du large spectre des désordres cognitifs dont peuvent souffrir les patients atteints de SEP. Lors de tests de reconnaissance émotionnelle d'expressions faciales, les sujets atteints des formes RR éprouvent une plus grande difficulté à catégoriser et reconnaître la colère, la joie et la peur chez l'interlocuteur. Plus généralement, il est admis que le décodage des émotions négatives est significativement dégradé au sein de cette population¹⁶⁵. En revanche, des zones d'ombres persistent pour ce qui est de la reconnaissance des émotions positives. C'est ce point que l'étude que nous allons présenter cherche à approfondir.



II.2-3-2-2 Étude en cours

RECODE a pour volonté d'explorer l'altération du décodage des émotions positives et de déterminer l'étiologie de ce désordre cognitif chez les patients atteints de SEP. 100 participants âgés de 18 à 55 ans sont recrutés pour participer à cette étude qui se déroule depuis juin 2021 jusqu'à mi-2023 à l'université catholique de Lille. Les patients présentent une SEP de forme RR, sans poussées récentes, ni recours à une quelconque corticothérapie durant le dernier mois, et présentent un EDSS inférieur à quatre, et un sous-score inférieur à deux pour tout ce qui concerne les troubles moteurs, cérébelleux ou somatosensoriels, ainsi que pour les troubles visuels. Des volontaires sains, sans détérioration cognitive globale, sont appariés à ces patients par le sexe, l'âge, et le niveau d'études.

Lors des tests, les participants vont devoir reconnaître des émotions, et fournir une estimation de la valence et de l'intensité de l'émotion observée. Le degré de certitude des réponses sera aussi récolté. En plus de cela, un examen neuropsychologique sera aussi réalisé, composé de tests d'apprentissage additif et visuo-spatial, d'un test de codage, d'une évaluation de la capacité d'inhibition, de la sensibilité aux interférences et de la flexibilité cognitive, et d'une analyse de l'aisance verbale. En complément, les évaluateurs évalueront le niveau d'anxiété des participants et estimeront le niveau d'alexithymie de chaque participant. Enfin les capacités d'attention et les réponses électro-dermiques au stimulus émotionnel seront analysées.

II.2-3-4 *Serious game* et logiciels de remédiation

II.2-3-4-1 Contexte

Pour comprendre l'intérêt des *serious games* dans l'accompagnement des troubles cognitifs, il est nécessaire d'aborder en premier lieu la remédiation cognitive, son principe et ses techniques. La remédiation cognitive comprend l'ensemble des stratégies mises en œuvre pour limiter le handicap causé par les désordres cognitifs, ainsi que ses répercussions sur les différents aspects de la vie du patient. Une évaluation préalable par un neuropsychologue est nécessaire pour identifier les difficultés et cibler les exercices les plus utiles au profil du patient. Factuellement, deux stratégies sont envisageables : le renforcement par l'entraînement et le contournement par la compensation.

Bien que les deux techniques soient en opposition sur le principe, leur combinaison n'est pas incompatible pour pallier les difficultés rencontrées face à une ou plusieurs fonctions déficitaires. Malheureusement, le processus d'apprentissage et de suivi, ainsi que les exercices,



pouvant nécessiter l'assistance d'un intervenant spécialisé, sont souvent longs, contraignants et épuisants, alors que la population ciblée est déjà fatiguée. Ce contexte mis en place, il est plus aisé de saisir l'intérêt que peuvent représenter ces jeux vidéo, ou *serious games*, dans l'acquisition et l'entraînement de la remédiation cognitive. D'une part, le support offre une autonomie au patient, d'autre part la dissimulation de l'évaluation et de l'apprentissage derrière un aspect vidéo-ludique évite au sujet d'avoir la sensation de consacrer son temps libre à la PEC de sa pathologie. Enfin, la programmation efficace d'un *serious game* permet aussi un accompagnement unique et personnalisé de l'utilisateur. Le suivi clinique et la perpétuation des progrès sont idéalement assurés par ce média, là où ces éléments faisaient défaut avec les techniques classiques de remédiation¹⁶⁶.

II.2-3-4-2 Études en cours

II.2-3-4-2-1 E-SEP

Une fois de plus, l'université catholique de Lille promeut cette étude se déroulant au sein de six centres hospitaliers du nord de la France. Nommé e-SEP, cet essai randomisé en simple aveugle se penche sur l'efficacité de la remédiation *via* un *serious game* comparé à un programme classique, chez 150 patients présentant une plainte cognitive, âgés de 18 à 65 ans, entre octobre 2021 et mars 2024. Les séances, tout média confondu, devront être programmées sur quatre créneaux de 20 minutes par semaine durant quatre mois.

L'évolution des fonctions d'apprentissage verbal, de mémoire visuo-spatiale, de cognition globale, de mémoire à court terme, de mémoire de travail, d'inhibition et de sensibilité aux interférences, de flexibilité cognitive et spontanée, de planification, d'attention sélective ainsi que de vitesse de traitement de l'information et de l'attention soutenue seront évalués au travers dix tests cognitifs. D'autres examens s'intéresseront aussi à la progression des évaluations de plainte cognitive, de participation sociale et d'autonomie, des désordres dépressifs et anxieux ainsi que du niveau de fatigue et d'handicap pour compléter l'analyse. Enfin, les données des participants sur la fréquence, la durée et les performances de jeu seront récoltées.

II.2-3-4-2-2 SEPIA

Pour les mêmes raisons et reposant sur un principe similaire qu'E-SEP, le CHU de Caen s'intéresse à l'avantage d'un programme informatisé de réadaptation cognitive semi-autonome à domicile dans la PEC neuropsychologique de patients atteints de SEP-RR et SP. Le logiciel PRESCO, sur lesquels les volontaires s'exerceront, peut être considéré comme un *serious game*,



bien qu'il n'en porte pas officiellement le nom. Le protocole SEPIA étudiera sans aveugle les résultats obtenus par 40 patients randomisés en 2 groupes. Le premier groupe réalisera une batterie de tests lors d'une première visite avec un neuropsychologue, puis au cours de trois séances par semaine durant trois semaines de réadaptation cognitive sur le logiciel PRESCO en autonomie. Ces participants repasseront les tests initiaux à la fin de la période de participation. Le parcours du groupe de référence est similaire, à l'exception de la PEC cognitive qui se fera à l'aide d'un neuropsychologue et sans logiciel informatique.

Le critère de jugement principal s'intéressera à l'évolution des réponses à un auto-questionnaire de qualité de vie à court et long terme, respectivement à 10 et 34 semaines post-inclusion. Les critères secondaires se pencheront sur l'évolution de l'estime de soi, des troubles anxio-dépressifs, des capacités cognitives et métacognitives, du ressenti de la fatigue ainsi que sur les variations de la qualité du sommeil. Tous ces facteurs seront étudiés à 10 et 34 semaines post-inclusions.

Ayant débuté en octobre 2017, l'étude sera clôturée courant 2023.

II.2-3-4-2-3 TELECOG-MS

À l'image de SEPIA, l'étude TELECOG-MS axe son protocole randomisé sur la télé réadaptation des troubles cognitifs à l'aide d'un logiciel, ici REHACOM. Durant douze semaines, les patients du *pool* expérimental participeront à des séances individuelles hebdomadaires de trois quart d'heure, tandis que ceux du groupe comparateur suivront une séance de remédiations classique par semaine, avec des exercices complémentaires à domicile, tel que préconisé dans les recommandations.

L'évaluation portera sur l'évolution du temps de réaction moyen, des scores bruts aux tests neuropsychologiques et de la vitesse du traitement de l'information, ainsi que la variation des scores obtenus aux questionnaires de qualité de vie, de fatigue, de ressenti anxio-dépressif, et déficit cognitifs subjectifs. Les données étudiées seront relevées à l'inclusion, puis à 12 et 24 semaines de participation.

Entre février 2023 et février 2025, le CHU de Bordeaux, ainsi que six autres centres français, recruteront 150 participants âgés de 18 à 55 ans atteints de SEP-RR depuis plus d'un an, et présentant un score significatif à au moins deux des tests neuropsychologiques utilisés lors de l'étude.



II.2-4 Sphère neuropsychiatrique

II.2-4-1 Impact de la maladie sur l'identité personnelle

II.2-4-1-1 Contexte

La Fondation ARSEP, pour l'Aide à la Recherche sur la Sclérose en Plaques, en collaboration avec l'hôpital de l'AP-HP Raymond Poincaré Garches ont souvent travaillé ensemble pour approfondir les connaissances liées aux troubles de l'identité personnelle chez la population atteinte de SEP-RR. Leurs précédents travaux ont abouti à souligner l'importance de l'entretien de la mémoire autobiographique dans l'équilibre psycho-cognitif des patients, ou encore conclu à une importante prévalence de troubles de la pensée future chez cette même population.

Avec ces bases établies, les deux structures peuvent désormais s'intéresser à l'impact de ces deux troubles sur l'identité du patient. Par ailleurs, il est entendu par « identité personnelle » l'ensemble des facettes définissant une personne, en tant qu'être distinct des autres et être unique à travers le temps, se présentant comme une auto-perception, combinée à celle des autres à son égard. Ainsi, l'éducation, l'environnement d'évolution vont autant faire parties intégrantes de l'identité personnelle que la mémoire autobiographique, la projection dans le futur et les ambitions¹⁶⁷.

II.2-4-1-2 Étude en cours

SELFSEP correspond à ce nouveau projet de l'ARSEP et de l'hôpital Poincaré pour l'étude des répercussions, négatives comme positives, occasionnées par l'intégration de la SEP comme une facette à part entière de l'identité personnelle des patients atteints d'une forme RR de la pathologie.

Le protocole se présente sous la forme d'une étude cas-témoins, au *ratio* 1:1, de 90 patients âgés de 18 à 55 ans. Les patients atteints de SEP devront participer à un examen neuropsychologique spécifique à la maladie, puis réaliser des tâches expérimentales pour permettre d'explorer l'identité personnelle, la mémoire autobiographique et la pensée future. Une série de questionnaires sera aussi à compléter, à propos de la résilience, de l'appréciation de la vie, des troubles anxio-dépressifs dans la vie courante et à l'hôpital, et des stratégies d'adaptations mises en place par le patient. Les volontaires sains auront exactement les mêmes tâches à réaliser, à l'exception de la visite neuropsychologique. L'ensemble des examens sera réalisé une première fois à l'inclusion, puis une seconde fois 15 jours plus tard.



L'essai cherchera à mettre en évidence des différences significatives entre les deux groupes, puis au sein du *pool* cas en incluant le score EDSS et la durée de la maladie à l'analyse. L'étude est prévue jusqu'en juin 2025, après une première inclusion en décembre 2022.

II.2-4-2 Impact des troubles neuropsychologiques

II.2-4-2-1 Contexte

Les troubles neuropsychologiques étant particuliers chez les patients SEP, imputables à la physiopathologie ou secondaires aux conditions de vie et à la symptomatologie, il est difficile d'en comprendre l'impact sur la vie quotidienne. Il est fort probable qu'ils puissent amplifier certains symptômes, à l'image de la fatigue, ou le ressenti de ces derniers. Toutefois, aucune étude n'a jamais exploré cette question en profondeur.

II.2-4-2-2 Étude en cours

Le protocole s'intéresse aux micro-variations comportementales provoquées par une imprégnation émotionnelle visuelle d'images issues de l'*International Affective Picture System*. Suite à cette imprégnation, il sera demandé au patient de marcher vêtu d'un équipement de suivi de mouvements et d'une paire de lunettes d'oculomotrie. Le matériel permettra d'étudier la cadence et la vitesse de marche, l'amplitude du mouvement et la longueur du pas, le temps de fixation oculaire, les contractions musculaires, les angles articulaires des membres inférieurs, ainsi que le déplacement et l'accélération du centre de masse corporelle.

Vingt patients atteints de SEP-RR et ayant un score EDSS inférieur à 4, et ne présentant pas de troubles moteurs, cérébelleux, visuels, ou somesthésiques significatifs des membres supérieurs participeront au protocole SEVISEP de l'Université Catholique de Lille. Ils seront intégrés au groupe expérimental s'ils se présentent avec des troubles neuropsychologiques, ou au groupe de référence dans le cas contraire. Les sujets seront inclus par l'Hôpital Saint Vincent de Lille et par l'Hôpital Saint Philibert de Lomme de mai 2021 à Février 2023 pour une clôture au début du second semestre 2023.



II.2-5 Autres symptômes

II.2-5-1 EBV et lymphocytes T cytotoxiques autologues spécifiques

II.2-5-1-1 Contexte

Comme évoqué dans la partie I.1-3-2, l'infection virale par l'EBV fait partie des facteurs favorisants environnementaux incriminés de la SEP. En plus de cette possible implication, il a été observé chez les patients atteints de SEP une réactivité altérée des LT à l'encontre des LB auto-réactifs infectés par l'EBV, une réponse immunitaire humorale élevée à l'antigène nucléaire Epstein Barr-1, ainsi qu'une excrétion salivaire accrue d'EBV dans la population pédiatrique. Tous ces éléments sont des indicateurs solides de réactivations anormalement fréquentes d'EBV chez les patients atteints de SEP.

II.2-5-1-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques

En tenant compte des données exposées dans la précédente partie, il est possible que la physiopathologie de la SEP empêche le contrôle efficace de l'infection par EBV chez ses sujets, avec des LB infectées dans les méninges qui seraient la cause de l'infiltration des LT. De plus, cette inefficacité serait amplifiée durant les périodes asymptomatiques de l'infection par l'EBV.

Ces éléments permettent de supposer qu'un transfert autologue de LT cytotoxiques CD8 dirigés contre des lignées de LB infectées par l'EBV serait bénéfique pour la population atteinte de SEP, en rétablissant l'équilibre hôte-EBV.

II.2-5-1-3 Étude en cours

Une étude de phase I, sans randomisation, ni bras aveugle, s'intéressant la faisabilité et la sécurité du procédé chez 7 patients, durant un suivi de 2 ans, a débuté en janvier 2021. Cet essai clinique monocentrique se déroule au CHU de Nantes. Le transfert autologue de LT CD8 est programmé à l'inclusion, à 3 et 6 mois post-inclusion.

Les objectifs secondaires s'intéressent évidemment à l'efficacité de ce procédé. En fonction de ces résultats, une phase II pourra être initiée à la suite de cette étude, en novembre 2026.

II.2-5-2 Combinaison de stimulation nerveuse électrique transcutanée

II.2-5-2-1 Contexte

La stimulation électrique thérapeutique a déjà été évoquée dans la sous-partie I.4-4-2-1 au sein des alternatives classiques permettant d'atténuer la spasticité. Le laboratoire suédois Exoneural



Network a développé le concept sous la forme de la combinaison Exopulse Molli : une tenue intégrant 58 électrodes réparties sur l'ensemble du corps et conçue à l'image d'une veste et d'un pantalon.

II.2-5-2-2 Mécanisme d'action sur la sclérose en plaques

Lors d'une stimulation nerveuse électrique transcutanée, les fibres proprioceptives afférentes du fuseau neuromusculaire lisse vont être excitées en raison de leurs bas seuils d'excitation. En réponse à ce signal, ces fibres vont induire l'activité des motoneurones α du muscle agoniste, et inhiber en parallèle ceux du muscle antagoniste. C'est sur ce dernier réflexe, dit d'inhibition réciproque, que repose le concept de la PEC de la spasticité par électrostimulation transcutanée par visée des muscles antagonistes de ceux spastiques¹⁶⁸.

II.2-5-2-3 Étude en cours

Durant l'étude ENNOX, 34 patients âgés de 18 à 75 ans atteints de SEP avec spasticité, sans poussées depuis 3 mois, et présentant un score EDDS inférieur à 7,5 seront randomisés pour suivre un design en cross-over. Lors de session d'une heure, les participants d'un des groupes recevront une stimulation électrique de 20 Hertz à faible intensité avec une impulsion variant de 25 à 170 microsecondes. Afin de conserver le double aveugle, le second groupe enfilera aussi une tenue, et se verra administré une stimulation uniquement durant la première minute de la séance.

L'essai a débuté en mars 2022 à l'Hôpital Henri Mondor et se clôturera mi-2023, après 8 semaines de participation par patient. Les données qui permettront de valider ou non les hypothèses cliniques seront l'évolution bimensuelle de l'oxygénation des tissus, le suivi du score clinique et des réponses au questionnaire de spasticité, ainsi que le recueil des réponses au questionnaire international sur la qualité de vie chez les patients atteints de SEP.

II.2-6 Arrêt des traitements modificateurs lors de formes inactives

II.2-6-1 Contexte

La nuance concernant l'activité, ou non, des différentes formes de la maladie, au-delà des notions de SEP progressives, a été évoquée en début de manuscrit. Bien que cet ajout date de moins d'une dizaine d'années, sa prise en compte pourrait être vecteur d'une modification de la PEC d'une partie de la population.



En effet, l'activité inflammatoire de la pathologie tend à diminuer avec l'âge du patient et la durée de la maladie. Or, en prenant en compte la composante anti-inflammatoire des traitements modificateurs de la maladie, mais aussi leurs coûts, leurs effets secondaires et leurs risques d'utilisation ; une suspension de leur prise chez une patientèle plus âgée et présentant une forme non-active de la pathologie semble envisageable.

Diverses études sur le sujet ont déjà eu lieu à travers le monde, et les résultats variaient largement en fonction des formes étudiées, et des antécédents thérapeutiques des participants. Toutefois, il semblait en ressortir que les sujets les plus favorables à ce sevrage étaient les patients âgés de plus de 50 ans, présentant une SEP-SP, ou RR traitée par une PEC de première ligne, et dont le score EDSS était inférieur à 5¹⁶⁹.

II.2-6-2 Étude en cours

C'est en suivant ces différentes lignes de conduite que le CHU de Rennes a mis en place en janvier 2019 le protocole STOP-I-SEP, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité du sevrage des traitements modificateurs de la maladie chez les patients âgés de plus de 50 ans atteints de SEP-SP non-actives.

Pour cela, les 250 patients recrutés seront randomisés en 2 bras, l'un poursuivant sa prise de médicaments modificateurs de la maladie selon les recommandations actuelles, et le second stoppant ce type de PEC. Tous les sujets seront suivis sur 2 ans afin d'évaluer la progression de l'invalidité par variation du score EDSS. Les investigateurs récolteront aussi les données relatives aux rechutes, à l'invalidité, et aux comptes rendus d'imagerie, ainsi que les réponses aux questionnaires de qualité de vie.

Naturellement, le pourcentage final de patients sans signes d'activité de la maladie sera comparé à celui des sujets initialement inclus dans le bras expérimental, ayant dû recommencer une thérapie par traitement modificateur de la maladie. Enfin, l'impact médico-économique, calculé par un rapport coût-efficacité différentiel, des deux stratégies seront mis en opposition.

Pour pouvoir répondre à cet objectif en janvier 2028, le CHU promoteur est accompagné de 22 autres centres investigateurs français, répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain.

II.3 LE DIAGNOSTIC, LE SUIVI ET L'ÉTUDE DE LA MALADIE

II.3-1 Éléments et outils de diagnostic

II.3-1-1 Vidéo-oculographie

II.3-1-1-1 Contexte

La vidéo-oculographie (VOG) est une technique d'exploration des mouvements oculaires, qui a remplacé depuis une dizaine d'année l'électro-oculographie. L'enregistrement de l'examen de l'œil est analysé par un logiciel informatique qui va traduire les coordonnées linéaires de la pupille en orientation angulaire de l'axe optique. Or dans le cas de pathologies neurovégétatives, à l'image des syndromes parkinsoniens atypiques ou maladies atrophiantes des structures cérébrales, les mouvements oculaires étudiés sont perturbés, ce qui a valu une place de choix à la VOG parmi les outils de diagnostic et de suivi de ces troubles.

II.3-1-1-2 Mécanisme impliqué dans la sclérose en plaques

Les structures inter et supra-nucléaires sont responsables des mouvements oculaires, les premières permettent la synchronisation des deux globes, tandis que les secondes sont à l'origine de différents types de mouvements : poursuite, saccade et stabilisation. Ainsi, la diplopie ressentie par les patients atteints de troubles neurologiques résulte généralement d'une paralysie oculomotrice dans certaines directions, secondaire à une atteinte des voies internucléaires. Les atteintes de la mobilité oculaire résultent plus souvent de lésions diffuses, tandis que celles impactant la stabilité trouvent leur origine au niveau du cervelet et du tronc cérébral¹⁷⁰.

À cette technologie s'ajoute depuis peu le projet d'application eVOG, permettant de réaliser l'examen et l'analyse à l'aide d'une tablette tactile et de sa caméra intégrée. Ce transfert vers un support numérique portable représente un gain précieux en termes de matériel et professionnel spécialisé. En 2022, la comparaison des résultats et conclusions entre un examen VOG et eVOG chez des patients atteints de SEP avait abouti à l'absence de différence d'efficacité entre les deux systèmes.

II.3-1-1-3 Étude en cours

À la suite des résultats probants de l'étude de 2022, le CHU de Nice a désiré évaluer la valeur diagnostic de l'eVOG pour la SEP. Ainsi, pour le protocole DIVEyes, 150 participants répartis



en 3 groupes sont soumis à un examen eVOG : le premier bras est composé de sujets présentant des lésions à la substance blanche évocatrices d'une maladie démyélinisante, le second groupe inclus les patients dont les lésions ne sont pas évocatrices, tandis que le dernier est un *pool* contrôle de volontaires sains.

Le critère de jugement principal est basé sur l'interprétation de l'eVOG à l'inclusion sur la présence ou non d'anomalies de mouvements oculaires. Les objectifs secondaires se penchent plutôt sur la corrélation entre la présence de ces mouvements anormaux et l'étendue des lésions lors de l'inclusion, ainsi que sur l'association avec un score EDSS réalisé 2 ans plus tard. L'évolution de la maladie vers la nécessité d'un traitement modificateur de la maladie, ou vers une forme progressive est aussi recueillie tous les ans durant 2 ans, puis corrélée aux mouvements anormaux. Enfin le nombre et le type de mouvements seront naturellement comparés entre les patients et volontaires sains.

Débuté en avril 2023, cet essai devrait aboutir à des premières conclusions en avril 2026.

II.3-1-2 Focalisation isoélectrique des larmes en population pédiatrique

II.3-1-2-1 Contexte

La recherche de BOC surnuméraires dans le LCR n'est pas une obligation dans les CMcD pour le diagnostic de la SEP. Toutefois, il est possible d'y recourir en l'absence de DIT pour confirmer une SEP-RR ou pour écarter tout autre diagnostic différentiel. Ainsi, la présence de ces BOC lors d'évènements cliniquement ou radiologiquement isolés est un bon élément prédictif d'un potentiel de conversion en SEP.

Cependant, la présence de ces BOC a aussi été observée dans les larmes des patients atteints de SEP et présentant une NORB lors d'un essai clinique de 1986. Depuis, si une autre étude s'accorde sur ces résultats, trois autres s'y opposent en soulignant l'absence de différence entre l'analyse du LCR et celle du sérum. Enfin, un dernier protocole de 2019 conclut aussi à la présence de BOC, mais avec des résultats plus modérés que les deux premiers essais¹⁷¹.

II.3-1-2-2 Étude en cours

Bien que la littérature ne s'accorde pas sur ce point, la présence de BOC dans les larmes permettrait d'éviter pour certains cas le recours à la PL. C'est le cas des enfants chez qui une anesthésie est nécessaire afin de pouvoir pratiquer cet acte. Cela explique la volonté de l'université catholique de Lille de lancer en septembre 2019 l'étude OBIT, pour comparer la



numérotation des BOC entre les larmes et le LCR chez 20 sujets enfants atteints d'un syndrome clinique ou radiologique isolé. Un suivi sera ensuite assuré sur deux ans afin d'observer, ou non, une conversion en SEP. Pour chaque méthode, la sensibilité, la spécificité ainsi que les valeurs prédictives positives et négatives seront calculées, puis confrontées entre elles afin d'aboutir à une conclusion. Le suivi, ainsi que les résultats de l'étude devraient être achevés en septembre 2024.

II.3-2 Etiologie et marqueurs physiopathologiques

II.3-2-1 Lymphocytes B régulateurs et voie de signalisation des IL-2

II.3-2-1-1 Contexte

Nous avons souligné dans notre paragraphe I.1-4, consacré à la physiopathologie de la maladie, l'importance de l'implication des LT, et le rôle plus accessoire des LB. Toutefois, l'efficacité prouvée de l'ofatumumab et de l'ocrélizumab, ainsi que celle en devenir du rituximab et des BTKi, laissent suggérer que la part jouée par les LB dans la SEP a peut-être été sous-évaluée.

II.3-2-1-2 Mécanisme impliqué dans la sclérose en plaques

Cette nouvelle incrimination serait explicable par un déséquilibre soupçonné entre les LB pro-inflammatoires et les LB régulateurs (Bregs). Or ce déséquilibre pourrait-être secondaire à un défaut de la voie de signalisation de l'IL-2. En effet, il a été observé sur des modèles in-vitro et animaux qu'une dérégulation de la signalisation des IL-2 induisait anormalement, à plus ou moins grande échelle, la fonction régulatrice des Bregs. Appliquée aux mécanismes humains, cette anomalie de la voie des IL-2 sur les LB pourrait éclaircir certains aspects de la pathogénèse et de la physiopathologie de la SEP, si ce n'est des maladies auto-immunes¹⁷².

II.3-2-1-3 Étude en cours

Le CHU de Rennes cherche depuis 2021 à mettre au clair le rôle et la relation entre IL-2 et les LB régulateurs dans la SEP au travers de l'étude cas-témoins BREGS. La fréquence des Bregs dans le sang et le LCR, ainsi que la comparaison des concentrations protéiques d'IL-2, IL-10, IL-21, IL-5 solubles et des Igs seront étudiées chez les 95 participants. Les patients devront être majeurs, présenter une SEP débutante, toutes formes confondues, une suspicion de SEP ou toute autre maladie inflammatoire neurologique, vierge de traitement modificateur de la maladie, et devant bénéficier d'une PL dans le cadre du diagnostic ou du suivi de la pathologie. 80mL de sang seront prélevés à l'occasion du test, et 5mL du LCR des patients seront étudiés à partir de

la PL du soin courant. Naturellement, les volontaires sains ne seront soumis qu'au prélèvement sanguin.

L'étude sera clôturée mi-2023.

II.3-2-2 Différenciation des lymphocytes B en plasmocytes

II.3-2-2-1 Contexte

La justification de cette étude n'est pas différente de celle du précédent protocole : la suspicion d'une implication des LB plus conséquente que celle actuellement suggérée.

II.3-2-2-2 Mécanisme impliqué dans la sclérose en plaques

La différenciation des LB en cellules matures est en grande partie dépendante de l'action des LT auxiliaires folliculaires, dont les sous populations circulantes vont conditionner le devenir du LB. Parmi ces possibilités de maturation, les plasmocytes représentent une population que l'on retrouve dans la physiopathologie de la SEP, bien que leur degré d'implication et leur rôle n'en demeure pas moins inconnu.

II.3-2-2-3 Étude en cours

De février 2019 à février 2024, les chercheurs du CHU de Rennes s'intéresseront aux caractéristiques particulières de la différenciation des LB circulants dans une population atteinte de SEP à travers l'étude ABCD-SEP. L'analyse de la fréquence de différenciation à 6 jours des LB *in vitro* en plasmoblastes CD38hiCD27hi représentera le critère de jugement principal au sein d'une étude cas-témoin.

Ainsi, au sein du groupe de 170 participants majeurs, nous retrouveront :

- 45 volontaires sains acceptant un prélèvement de volume total sanguin de 80mL ;
- 30 patients atteints de SEP-RR, sous traitement, à qui un volume total sanguin de 80mL sera prélevé en complément d'une prise de sang lors d'une visite de soin courant ;
- 30 patients atteints de SEP-RR non traitée, à qui un volume total sanguin de 80mL sera prélevé en complément d'une prise de sang lors d'une visite de soin courant ;
- 35 sujets en consultation ou hospitalisé pour un SCI, à qui un volume total sanguin de 80mL sera prélevé en complément d'une prise de sang, ainsi que 5mL de LCR au cours d'une PL réalisée lors d'une visite de soin courant ;



- 30 sujets présentant une maladie inflammatoire neurologique autre que la SEP, à qui un volume total sanguin de 80mL sera prélevé en complément d'une prise de sang, ainsi que 5mL de LCR au cours d'une PL réalisée lors d'une visite de soin courant.

En fonction des résultats obtenus, une exploration plus approfondie du rôle et des sous populations de LT auxiliaires folliculaires circulants en périphérie et dans le LCR pourrait être envisagée.

II.3-2-3 Lien entre les caractéristiques et la pathogénicité des lymphocytes

II.3-2-3-1 Contexte

L'hétérogénéité est sûrement l'un des aspects de la maladie qui caractérise le mieux la SEP, que ce soit sur le plan clinique, évolutif ou symptomatique. À ce jour, il est encore impossible de prédire quels sont précisément les facteurs en cause et à quelle intensité la pathologie sera active et invalidante. L'analyse comparative de molécules et des populations cellulaires issues des différentes familles lymphocytaires impliquées dans la SEP de diverses sévérités représente une première piste intéressante à explorer pour identifier des marqueurs incriminés.

II.3-2-3-2 Études en cours

II.3-2-3-2-1 T4MS

En dressant une carte des paramètres phénotypiques et fonctionnels des LT et LB présents dans le sang et le LCR de sujets atteints de SEP ou de SCI, les chercheurs du projet SMT4 espèrent pouvoir identifier un maximum de sous-types de cellules immunitaires. Ces observations seront corrélées au score EDSS, au périmètre de marche, aux paramètres des caractéristiques des lésions observées à l'IRM ainsi qu'aux renseignements sur l'apparition, l'évolution et la prise en charge de la maladie. Ainsi mises en relation, ces informations apporteraient un éclaircissement sur la place de chacun des sous-types lymphocytaires identifiés dans la physiopathologie de la SEP.

150 patients majeurs éligibles du CHU de Bordeaux devant bénéficier d'une PL dans le cadre du soin courant seront vus entre septembre 2021 et septembre 2026.

II.3-2-3-2-2 OUTCOMES

Comme ABCD-SEP, le protocole OUTCOMES utilise un design particulier d'étude de cas-témoin pour répondre à la problématique évoquée dans le paragraphe contextuel. En effet, les participants sont répartis en quatre groupes : Des patients atteints de SEP agressives à l'état



clinique impacté, des patients atteints de SEP non agressives dont l'aspect clinique est moindre, des volontaires sains, ainsi que des patients atteints de SEP débutante dont le profil clinique n'a pas encore été étudié. Les deux premiers bras sont rassemblés dans une cohorte dite « d'apprentissage », durant laquelle des résultats d'analyses sanguines et d'examen clinique sont étudiés rétrospectivement à l'aide de données de suivi récoltées par l'Observatoire français de la sclérose en plaques (OFSEP). Les volontaires sains font aussi partie de ce sous-groupe et réalisent leurs analyses sanguines lors de l'inclusion.

D'abord, un séquençage de l'acide ribonucléique (ARN) permet de dresser le profil transcriptionnel des lymphocytes T et B et de comparer les niveaux d'expression génique des LB et LT CD4⁺ naïfs et CD8⁺ mémoires entre les patients atteints de SEP agressives, non-agressives et les sujets sains. Suite à cette comparaison, les populations lymphocytaires des SEP agressives sont étudiées afin d'identifier des sous-groupes spécifiques. La charge génétique en cause dans la survenue de la SEP et la régulation de l'expression génétique lors de la méthylation de l'ADN sont aussi analysées pour ce groupe.

Toutes ces données sont ensuite combinées pour mettre au point une méthode d'apprentissage prenant en compte les facteurs cliniques, génomiques, épi-génomiques et transcriptomiques permettant l'identification de gènes d'intérêt incriminables. Cette méthode d'apprentissage sera testée sur le dernier groupe, atteint de SEP débutante, afin de déterminer si la méthode de pronostic et les marqueurs étudiés sont efficaces pour prédire l'évolution clinique de la pathologie. Les patients de ce dernier groupe seront suivis pendant 2 ans pour confirmer ou non l'analyse.

Pour atteindre cet objectif, le CHU de Nantes recrute 130 patients majeurs correspondant à l'un des quatre profils depuis janvier 2022. Les résultats devraient pouvoir être publiés à partir de juillet 2025.

II.3-2-4 Expression des micro-ARN

II.3-2-4-1 Contexte

Identifiés au début des années 1990, les micro-ARN (miR) sont des ARN de petites tailles, non-codants, régulant l'expression d'environ un gène sur deux par blocage de la traduction en protéine de l'ARN messager. L'implication des micro-ARN en santé est majoritairement évoquée en oncologie, où des anomalies d'expression sont désormais constamment décelées



lors de l'analyse des facteurs épigénétiques des cancers. Évidemment, leur présence ne se limite pas à ce domaine médical, et la SEP ne fait pas exception.

II.3-2-4-2 Mécanismes impliqués dans la sclérose en plaques

La dérégulation des micro-ARN dans la SEP est autant observée au niveau intracellulaire qu'extracellulaire, comme présentée en figure 4. En effet, les LT non différenciés, dits Th0, surexpriment anormalement miR-21, miR-155, miR-301a et miR-326, modifiant ainsi la régulation du *transforming growth factor* (TGF) et du *signal transducer end activator of transcription 3* (STAT3). Cette anomalie va favoriser la différenciation de la cellule en LT CD4⁺ Th17 et Th1 activés, dont le rôle pivot dans la physiopathologie de la SEP a été exposé dans la partie I.1-4.

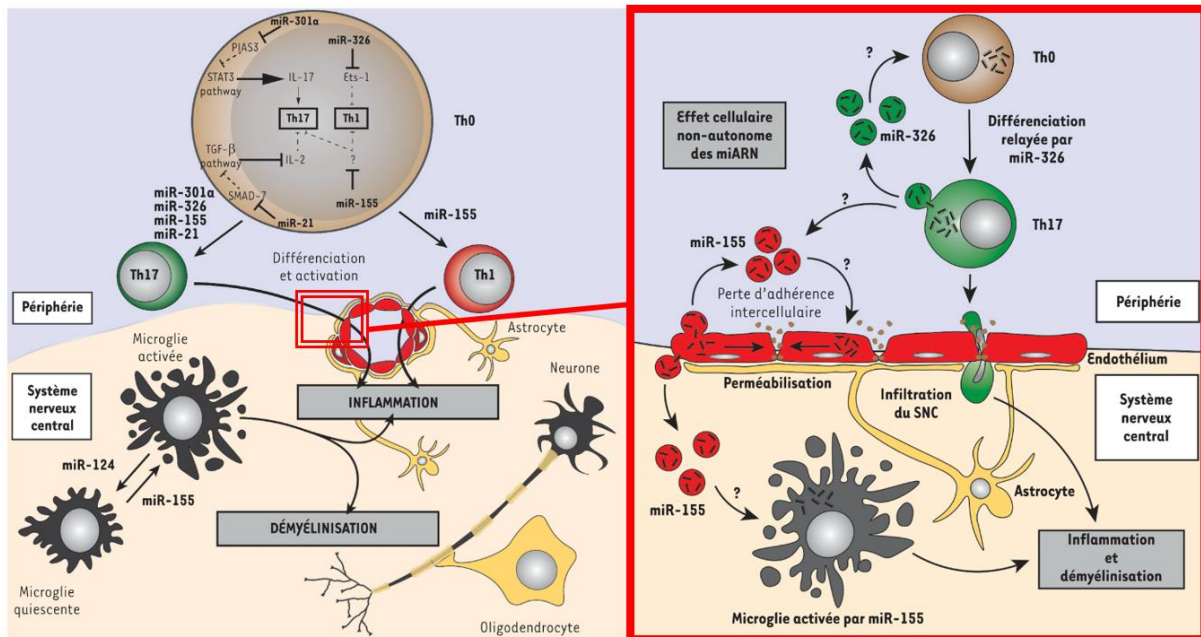


Figure modifiée d'après Jagot et al., *médecine/sciences*. 2017;33(6-7):620-628

Figure 5 : Implication des micro-ARN dans les mécanismes physiopathologiques des LT et des macrophages, responsables des phénomènes d'inflammation et de démyélinisation dans la SEP.

Toutefois, pour pouvoir exercer une action inflammatoire, il est d'abord nécessaire que ces LT différenciés pénètrent le SNC. Or, une dérégulation des miR-155 au niveau de l'endothélium va engendrer une perte d'adhérence intercellulaire, favorisant la perméabilisation des tissus et la traversée des LT pathogènes. Ce mécanisme est possible par le biais de vésicules extracellulaires. Nous retrouvons ce phénomène à la suite de la différenciation des LT CD4⁺ Th17, qui vont émettre des vésicules extracellulaires vectrices de miR-326 à destination de LT Th0, afin d'induire de nouveau une différenciation en LT Th17. Il est possible que d'autres micro-ARN issus de ces LT soient à l'origine des vésicules périphériques de miR-155



provenant de l'endothélium. Ces mêmes vésicules, au niveau du SNC seraient aussi à l'origine de l'activation des microglies, macrophages résidents responsables de la démyélinisation.

Cet ensemble de phénomènes, est déduit d'observations chez l'humain porteur de SEP, ou sur des modèles animaux présentant une SEP induite : l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale. Bien entendu, la dérégulation des micro-ARN ne se limite pas à la figure ci-dessus, toutefois le rôle de chacun d'entre eux n'est pas encore connu ou bien compris¹⁷³.

II.3-2-4-3 Étude en cours

Le projet de l'institut Pasteur avec SEP-MIR est assez simple : établir le profil d'expression des micro-ARN des LT CD4⁺ et monocytes, prélevés chez 20 patients caucasiens atteints de SEP-RR depuis moins de 15 ans, et présentant un score EDSS variant de 1 à 6. Les patients sont inclus à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière depuis septembre 2022, et cela jusqu'à septembre 2024.

II.3-3 Études IRM

II.3-3-1 Contexte

Nous avons plus d'une fois évoqué l'importance de l'IRM dans le diagnostic et le suivi de la SEP. Celle-ci intervient autant dans le cadre de la PEC de la maladie que dans celui de la recherche clinique, où l'évolution des critères de dissémination observables à l'imagerie est souvent utilisée en tant que critère de jugement principal, quand ce n'est pas *a minima* secondaire. Il n'en reste pas moins que les études principalement centrées autour l'IRM tiennent tout autant, si ce n'est plus, du protocole d'imagerie que de neurologie. Ainsi, il est difficile d'évoquer qualitativement ces études sans complexifier le propos, et sans expertise préalable dans le domaine de la radiologie. C'est pourquoi les essais présentés ci-dessous ne seront que succinctement détaillés afin de ne pas devoir intégrer une partie trop importante sur les différentes techniques et séquences d'imagerie utilisées.

II.3-3-2 Etudes en cours

II.3-3-2-1 Optimisation des examens IRM

II.3-3-2-1-1 WHINUME

La séquence conventionnellement utilisée pour l'exploration des atteintes médullaires est la 2D Sagittal pondérées T2 en *fast spin echo* (FSE), dont la sensibilité est actuellement augmentée par divers procédés de récupération par inversion. Ces processus permettent d'éliminer le signal



de certains tissus, lorsque l'examen IRM est pratiqué au niveau cervical et/ou thoracique dans le cas d'une exploration de la moelle. Toutefois, aucune des séquences évoquées précédemment ne supprime le signal de la substance blanche, signal pouvant dissimuler certaines atteintes.

C'est dans ce contexte que le protocole WHINUME prend place. L'essai suggère l'utilisation de la séquence *White-Matter-Nulled Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo* (MPRAGE WPN) en 3D sagittal qui permet la suppression du signal de la substance blanche. Cette technique a déjà fait ses preuves pour l'exploration crânienne, en 2020, permettant la mise en évidence au niveau thalamique de certaines atteintes imputables à la SEP chez les sujets de l'étude¹⁷⁴. Le nombre de lésions détectées, ainsi que les caractéristiques de ces dernières, seront comparées de manière intra-individuelle après réalisation de la séquence expérimentale et celles de référence, chez 60 patients majeurs présentant une SEP-RR stable depuis 6 mois, ou un SCI. L'étude aura lieu au CHU de Bordeaux d'octobre 2023 à mai 2024.

II.3-3-2-1-2 ihMTMS

Bien que cela semble paradoxal, il n'existe toujours pas de méthode officielle permettant de visualiser spécifiquement la myéline durant un examen IRM. Cela explique entre autre la difficulté à évaluer l'évolution de la démyélinisation chez le patient, si ce ne sont des scores cliniques ou de handicap. Néanmoins, depuis 2017, plusieurs travaux ont abouti à la conclusion que si le *magnetization transfer* (MT), permettait l'observation de la substance blanche, alors détourner ce même principe de façon inhomogène aboutirait à l'isolation du spectre spécifique aux différentes membranes, au sein du signal global. Ce concept, appelé transfert d'aimantation inhomogène (ihMT), paraît être un excellent moyen de suivre les processus spontanés liés à la myéline dans la SEP¹⁷⁵.

Ainsi, l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) a désiré mettre en œuvre ce principe lors d'une étude cas-témoins, appariés par l'âge et le sexe, de 85 sujets, en comparant les images obtenues à l'aide de ces techniques à l'inclusion et après un an de participation. Ces examens se déroulent depuis juin 2018, jusqu'à 2025, et permettront d'aboutir à un *ratio* de fraction de myéline dans l'eau pour la détection des nouvelles lésions, et l'évaluation de la valeur prédictive de l'ihMT.



II.3-3-2-1-3 ESPOIR 1-5 et ESPOIR 2

Ces deux études menées par l'Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild (HFAR) ont le même objectif que WHINUME : observer les lésions médullaires dans le cadre de la SEP, particulièrement au niveau cervical. Pour cela, ces deux projets utiliseront la séquence PSIR, pour *Phase-Sensitive T1 Inversion Recovery*, en 3 dimensions, et sa variante en *Fast Gray Matter Acquisition* (FGAPSIR). ESPOIR1-4 désire comparer PSIR 3D aux séquences classiques (T1, T2 et *Short TI Inversion recovery*) au niveau du nombre de lésions de la moelle épinière détectées, de la qualité de l'image obtenue et de la confiance diagnostique des investigateurs à l'analyse entre ces techniques. ESPOIR2 étudiera par la suite la différence d'efficacité entre une séquence PSIR 3D et FGAPSIR 3D lors d'un même examen.

Le protocole ESPOIR 1-5 a déjà été réalisé chez 106 patients atteints de SEP, âgés de plus de 18 ans, entre mars 2021 et la mi-2023. Le relai a depuis été pris par ESPOIR 2, qui doit inclure 200 patients jusqu'en juin 2024.

II.3-3-2-1-4 ERESI

Avant de pouvoir présenter l'étude ERESI, il faut d'abord introduire le concept du *Quantitative Susceptibility Mapping* (QSM). Cette méthode permet de localiser au sein des tissus les sources magnétiques et d'en déterminer l'intensité. Sa combinaison à certaines séquences permet donc d'accroître l'efficacité de ces dernières, en fonction de la pathologie et/ou de l'organe étudié. Dans le cas de la SEP, l'utilisation du signal QSM trouve une utilité dans la détection et la caractérisation des lésions actives. En effet, les cellules microgliales se retrouvent chargées en fer après l'altération de la substance blanche et sont ainsi observables sous la forme d'un anneau plus clair entourant la lésion grâce au signal QSM¹⁷⁶.

Si le QSM semble naturellement trouver sa place en tant que technique d'intérêt dans l'imagerie depuis une dizaine d'année, la question de la reproductibilité inter et intra-individuelle pour les patients SEP se pose, que ce soit pour la recherche clinique ou le soin courant. Pour pouvoir y répondre, l'HFAR désire réaliser 3 examens d'imageries chez 58 participants majeurs. La première moitié sera composée de patients atteints de SEP, tandis que des volontaires sains, dénués de toute atteinte neurologique, constitueront la seconde. Chaque sujet réalisera d'abord deux examens IRM similaires dans une même machine, puis un troisième identique dans une deuxième machine.



Le projet ayant été initié en décembre 2020, l'équipe de l'étude ERESI doit terminer ses analyses fin 2023 pour nous apporter ses conclusions courant 2024.

II.3-3-2-1-5 COPEQ-MS

L'étude COPEQ-MS est construite autour du signe de la veine centrale. Ce dernier se définit comme l'observation d'une veine au sein des lésions de la substance blanche causées par la SEP, distinguable lors d'un examen d'IRM, comme distinguable en figure 6.

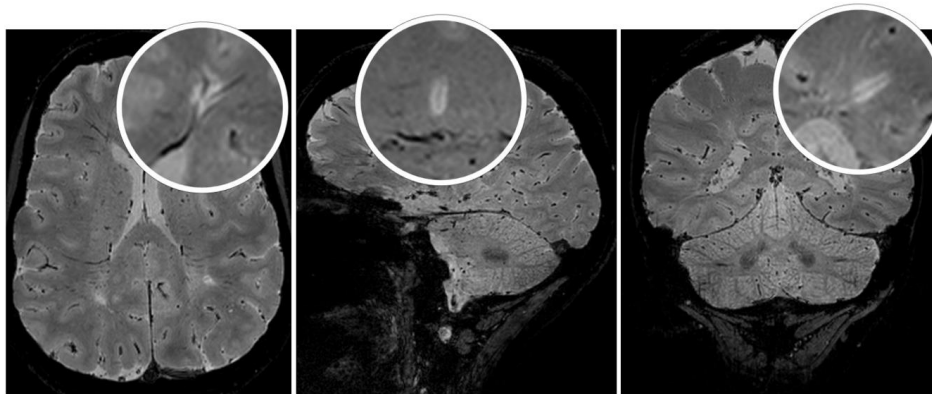


Figure issue de la présentation ECTRIMS 2017, avec les images de :

- Sati et al., *MSJ*, 2014 ;
- Sati et al., *Magnetom FLASH*, 2017

Figure 6 : Observation du signe de la veine centrale lors de l'examen IRM de patients atteints de SEP¹⁷⁸.

Bien que sa spécificité à la SEP semble progressivement s'établir, son utilisation en tant que biomarqueur est encore au cœur des débats pour une possible apparition lors des stades précoces de la maladie ou encore pour un éventuel aspect prédictif de l'évolution de la pathologie¹⁷⁷.

L'HFAR s'intéresse aux séquences IRM les plus adaptées pour l'observation de ce signe, afin d'en déterminer les sensibilités et spécificités.

Dans le soin courant, la séquence SWI EPI 0.6 iso, pour *Susceptibility Weighted Imaging* (SWI) *with Echo Planar* (EPI), est celle habituellement recommandée pour la détection de ce biomarqueur. Dans ce but, le protocole prévoit de réaliser 3 variations de cette séquence, en plus de cette dernière, lors d'examen IRM de soin courant de 60 patients majeurs atteints de SEP.

Concernant les variations, nous allons retrouver :

- Une séquence SWI, mais utilisant un signal QSM au lieu de EPI ;
- Une séquence SWI EPI, avec une résolution équivalente à la variation SWI QSM ;
- Une séquence SWI EPI, avec un temps de réponse équivalent à la variation SWI QSM.



Initié en juin 2021, cet essai devrait apporter ses conclusions en mars 2024. Ainsi, à défaut de répondre directement aux questions du premier paragraphe, l'étude COPEQ-MS désire établir les meilleures conditions pour pouvoir s'y pencher.

II.3-3-2-2 Etude du paradoxe clinico-radiologique

II.3-3-2-2-1 MS-TRACTS

Le paradoxe clinico-radiologique est défini par l'absence de corrélation systématique entre la proportion, les dimensions, la localisation ou les caractéristiques des lésions observées à l'examen IRM, et les répercussions cliniques observées chez les patients. Ce paradoxe fait partie intégrante de la physiopathologie de la SEP. Toutefois, le suivi habituel de la SEP néglige certaines voies neurologiques, comme la partie médullaire thoracique des voies cortico-spinales¹⁷⁹.

Ainsi, l'observation du réseau cortico-spinal va être associée aux lésions cérébrales et aux capacités fonctionnelles, motrices comme proprioceptives, dans l'étude MS-TRACT afin d'aboutir à une meilleure corrélation entre l'examen clinique et celui d'imagerie. Ce protocole cas-témoin a été mis en place par le CHU de Rennes, avec l'Hôpital Timone de l'AP-HM en tant que centre co-investigateur, en novembre 2020.

90 participants majeurs seront inclus et suivis sur 2 ans, jusqu'en décembre 2024. Les sujets atteints de SEPP devront présenter un score EDSS inférieur à 4 et au minimum un symptôme de lésion pyramidale lors de la consultation d'inclusion. L'examen clinique est complété par l'utilisation de l'électrophysiologie afin de connaître le temps de conduction centrale des différents potentiels générés.

II.3-3-2-2-2 SEP-IRM

Comme pour MS-TRACTS, SEP-IRM a pour objectif de limiter le paradoxe clinico-radiologique en mettant en évidence les mécanismes responsables de l'invalidité chez les patients atteints de SEP, dissimulés au sein du tissu cérébral d'apparence normal. En revanche, L'AP-HM fournit très peu de détails sur les examens réalisés, cependant nous savons que leurs résultats seront corrélés aux scores de l'EDSS pour les 70 patients majeurs inclus entre octobre 2017 et janvier 2023, et suivis durant 5 ans chacun, soit 2028 pour les derniers.

Il est cependant intéressant de souligner que ces examens d'imagerie seront réalisés individuellement avec des machines à champs magnétiques différents : 1,5 ; 3 et 7 Teslas (T).



Nous considérons l'unité Tesla comme le champ magnétique produit sur une surface d'un mètre carré. Les machines IRM classiques à champs magnétiques standards sont des machines 1,5T, et celles à haut champs sont les 3T.

Depuis peu, des machines IRM 7T ont aussi été conçues. Plus le champ magnétique est élevé, plus la machine est précise. Une IRM 7T peut, à titre d'exemple, en plus d'obtenir une meilleure résolution, permettre d'analyser de manière fonctionnelle des mécanismes cognitifs.

II.3-3-2-2-3 MSGM7T

L'AP-HM s'intéresse aussi à un autre moyen d'utiliser l'IRM 7T dans l'espoir de réduire le paradoxe clinico-radiologique, au travers de l'étude MSGM7T. Ce protocole envisage qu'une surveillance et une évaluation IRM dans une machine 7T soit réalisées dès les stades précoces de la pathologie et durant deux ans afin de pouvoir observer et suivre au mieux les modifications constatées à chaque visite.

Ici, le stade précoce est défini comme la survenue du premier évènement démyélinisant inflammatoire, avec présence des BOC au LCR, chez des patients âgés de 18 à 45 ans, sans aucun antécédent de symptômes neurologiques.

Si le suivi aura lieu durant 2 ans, les informations disponibles ne nous permettent pas d'en savoir plus sur la régularité et le contenu des visites, si ce n'est qu'elles seront toutes complétées par une consultation clinique et neuropsychologique, afin de pouvoir corréler les résultats. Ayant débuté en décembre 2018, cet essai sera clôturé en mai 2024.

II.4 LES ÉTUDES POST-AMM

En fonction des pathologies, une importante part des études interventionnelles peut être représentée par les essais post-AMM. Nous y retrouvons généralement les prolongations de protocoles ayant permis la validation initiale de la HAS, l'investigation sur les effets à long terme, l'extension des AMM pour élargir la population visée, ou encore des modifications de prises ou d'indications.

Dans le cadre de la SEP, ces études sur les traitements modificateurs de la maladie déjà commercialisées représentent à elles seules 22% de l'ensemble du paysage des essais cliniques actuels.



L'ocrelizumab en est l'exemple le plus probant. En effet, sur les vingt-trois études post-AMM, dix ont pour objectif de compléter les résumés des caractéristiques du produit (RCP) de ce principe-actif, dont la commercialisation a été initialement autorisée en 2018.

Pour éviter une redondance dans l'exposition et le détail de ces protocoles, la vingtaine d'essais recensés seront résumés dans les tableaux 2 à 6, en fonction de la sous-catégorie à laquelle l'étude peut appartenir.

II.4-1 Études des effets sur le long terme

Tableau 2 : Recensement des études post-AMM sur la SEP portant sur les effets à long terme de molécules déjà commercialisées, en France en 2023.

ÉTUDES DES EFFETS À LONG TERME					
ÉTUDE	MOLÉCULE	PROMOTEUR	OBJECTIF	CENTRES	FIN
OLERO	Ocrélizumab	Hoffman – La Roche	Évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'ocrelizumab chez les patients atteints de SEP.	187 dont 10 français	2025
ALITHIOS	Ofatumumab	Novartis Pharmaceutical	Évaluer à long terme l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité de l'ofatumumab chez les patients atteints de SEP-RR.	296 dont 7 français	2030
Extension MS CLARIFY	Cladribine	Merck Healthcare KGaA	Évaluer les troubles cognitifs et la qualité de vie liée à la santé chez les participants atteints de SEP-RR hautement active, 4 ans après la prise initiale de Cladribine	60 dont 10 français	2023
CONSONANCE EX	Ocrélizumab	CHU de Nice	Évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'ocrelizumab chez les patients français atteints de SEP-PP ayant participé à l'étude consonance.	15 français	2029
2009-011470-15	Ponésimod	Actélion	Étudier l'innocuité, la tolérabilité et l'efficacité à long terme de trois doses randomisées de ponésimod, soit 10, 20 et 40mg, chez des patients atteints de SEP-RR.	72 dont 1 français	2023

II.4-2 Extension de l'AMM vers un usage pédiatrique

Tableau 3 : Recensement des études post-AMM sur la SEP portant sur les effets à court et long terme de molécules déjà commercialisées lors d'un usage en population pédiatrique, en France en 2023.

EXTENSION DE L'AMM VERS UN USAGE PÉDIATRIQUE					
ÉTUDE	MOLECULE	PROMOTEUR	OBJECTIF	CENTRES	FIN
2011-005677-23	Fingolimod	Novartis Pharmaceutical	Phase d'extension d'une étude visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du fingolimod quotidien par rapport à l'injection hebdomadaire d'interférons β -1a par voie IM, chez des patients âgés de 10 à 17 ans, atteints de SEP-RR.	107 dont 5 français	2028
TERIKIDS	Tériflunomide	Genzyme Sanofi	Phase d'extension d'une étude visant à évaluer l'efficacité, l'innocuité, la tolérabilité et la pharmacocinétique du tériflunomide par rapport au placebo, chez des patients âgés de 10 à 17 ans, atteints de SEP-RR.	55 dont 4 français	2025
CONNECT	Dimethyl fumarate	Biogen	Phase d'extension d'une étude visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de 2 prises quotidiennes de 240mg de diméthyl fumarate, par rapport à l'injection hebdomadaire d'interférons β -1a par voie IM, chez des patients âgés de 10 à 17 ans, atteints de SEP-RR.	62 dont 11 français	2025
OPERETTA 2	Ocrélizumab	Hoffman – La Roche	Évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'ocrélizumab par rapport au fingolimod chez des patients âgés de 10 à 17 ans, atteints de SEP-RR.	76 dont 3 français	2025
2018-003008-38	Peginterféron β -1a	Biogen	Phase d'extension d'une étude visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'injection SC bimensuelle de peginterféron β -1a, par rapport à l'administration hebdomadaire d'interférons β -1a par voie IM, chez des patients âgés de 10 à 17 ans, atteints de SEP-RR.	66 dont 5 français	2029
LEMKIDS	Alemtuzumab	Genzyme Sanofi	Évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérabilité de la PEC de patients âgés de 10 à 17 ans, atteints de SEP-RR, ayant eu une évolution de la maladie sous traitement modificateur de la maladie de première ligne, avant et après le switch vers l'alemtuzumab.	21 dont 2 français	2025



II.4-3 Autres ajouts ou modifications des RCP

Tableau 4 : Recensement des études post-AMM sur la SEP ayant pour objectif de compléter ou d'apporter des modifications aux RCP de molécules déjà commercialisées, en France en 2023.

AUTRES AJOUTS OU MODIFICATIONS DES RCP					
ÉTUDE	MOLÉCULE	PROMOTEUR	OBJECTIF	CENTRES	FIN
2015-003298-14	Méthylprednisolone	CHU de Clermont-Ferrand	Évaluer l'efficacité de l'administration mensuelle de méthylprednisolone lors de la phase de sevrage entre l'arrêt du natalizumab et la reprise du traitement par fingolimod, en prévention de la réactivation inflammatoire, chez des patients atteints de SEP-RR.	Mono- centrique	2024
2020-000893-69	Ocrélizumab	Hoffman – La Roche	Évaluer l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique d'une dose doublée ou triplée d'ocrélizumab, par rapport à la dose classique, pour une utilisation chez les adultes atteints de SEP-RR	7 dont 203 français	2029
2018-002145-11	Natalizumab	Biogen	Évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité d'une injection de natalizumab toutes les 6 semaines, comparée à une administration classique toutes les 4 semaines, chez des patients atteints de SEP- RR ayant déjà reçu le traitement à intervalle standard pendant un an.	97 dont 6 français	2023
STHENOS	Ofatumumab	Novartis Pharmaceuticals	Évaluer l'efficacité et la tolérabilité de l'injection mensuelle de 20mg d'ofatumumab par voie SC, par rapport aux traitements modificateurs de la maladie de première ligne, chez des patients atteints de SEP-RR.	43 dont 16 français	2025
MINORE	Ocrélizumab	Hoffman – La Roche	Évaluer le potentiel transfert placentaire de l'ocrélizumab par dosage des taux de lymphocytes B chez des nourrissons exposés à la molécule par leurs mères durant le premier trimestre de grossesse.	15 dont 2 français	2024



II.4-4 Extension de l'AMM vers d'autres formes de SEP

Tableau 5 : Recensement des études post-AMM sur la SEP portant sur l'extension de l'indication à d'autres formes de la pathologie pour des molécules déjà commercialisées, en France en 2023.

EXTENSION DE L'AMM VERS D'AUTRES FORMES DE SEP					
ÉTUDE	MOLÉCULE	PROMOTEUR	OBJECTIF	CENTRES	FIN
2020-000894-26	Ocrélizumab	Hoffman – La Roche	Évaluer l'efficacité, l'innocuité et la pharmacocinétique d'une dose doublée ou triplée d'ocrélizumab, par rapport à la dose classique, pour une utilisation chez les adultes atteints de SEP-PP	212 dont 8 français	2029
O'HAND	Ocrélizumab	Hoffman – La Roche	Évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ocrélizumab par rapport à un placebo chez les adultes atteints de SEP-PP.	202 dont 11 français	2028
2016-002937-31	Ocrélizumab	Hoffman – La Roche	Évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ocrélizumab chez des participants atteints de SEP-RR à un stade précoce, en comparant la différence entre une perfusion de 2 heures à celle classique de 3,5 heures.	193 dont 20 français	2024
CONSONANCE	Ocrélizumab	Hoffman – La Roche	Évaluer la prise d'Ocrelizumab chez les adultes atteints de SEP-PP.	126 dont 15 français	2026

II.4-5 Prolongation des études initiales

Tableau 6 : Recensement des études post-AMM sur la SEP portant sur l'extension d'un essai initial, en France en 2023.

PROLONGATION DE L'ÉTUDE INITIALE					
ÉTUDE	MOLÉCULE	PROMOTEUR	OBJECTIF	CENTRES	FIN
2017-004886-29	Ocrélizumab	Hoffman – La Roche	Prolongation de l'essai principal de Roche visant à étudier l'innocuité et l'efficacité de l'ocrélizumab chez les participants atteints de SEP-RR	164 dont 18 français	2025
OPTIMUM -LT	Ponésimod	Novartis Pharmaceutical	Prolongation à long terme de l'étude OPTIMUM pour étudier l'innocuité, la tolérabilité et le contrôle de la maladie du ponésimod 20 mg chez les patients atteints de SEP-RR.	148 dont 5 français	2024
extension MAGNIFY-MS	Cladribine	Merck Healthcare KGaA	Évaluer l'efficacité à long terme des comprimés de cladribine, en termes d'activité et d'innocuité de la maladie, chez des participants atteints de SEP-RR hautement active qui ont déjà participé à l'essai MAGNIFY-MS.	46 dont 6 français	2024

III. RECHERCHE OBSERVATIONNELLE

III.1 LA FONDATION EDMUS ET L'OFSEP

III.1-1 Concept

L'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques (OFSEP) est un projet créé au début des années 2010 par la fondation EDMUS, en collaboration avec l'université Claude Bernard et les hospices civils de Lyon. Il correspond à la prolongation des activités déjà établies par la fondation EDMUS, qui *via* son logiciel éponyme, permettait à tous les spécialistes de la SEP d'échanger et d'analyser les données de suivi des patients.

En répondant à l'appel à projet financé par l'Agence National de la Recherche « Cohortes 2010 », la fondation met en place l'OFSEP : une cohorte nationale à visée épidémiologique, rattachée à 61 centres investigateurs, ayant pour volonté d'utiliser les données récoltées pour pouvoir dresser un tableau plus complet de la maladie : mieux comprendre l'étiologie de la pathologie, mettre en lumière de nouveaux facteurs pronostiques et marqueurs de l'évolution, définir les caractéristiques et l'efficacité de la PEC médicamenteuse, évaluer l'impact de la SEP sur la qualité de vie du patient, et les répercussions sur la société.

Pour répondre à ces différents défis, les centres participants vont dans le cadre du soin, et après consentement du patient, enregistrer sur la base EDMUS les données recueillies lors des consultations de suivi, transférer les images recueillies lors d'examens IRM standardisés, et fournir les surplus des prélèvements biologiques si ces derniers semblent révéler un caractère anormal lors de l'analyse. De plus, afin de permettre une meilleure historicité des données, les patients présentant simplement un syndrome clinique ou radiologique isolé sont aussi incluables.

III.1-2 Intérêt

La précédente partie nous permet de le comprendre, l'OFSEP trouve naturellement son intérêt en tant que cohorte pure et dure, nous donnant accès à un état des lieux moderne et réaliste de nos connaissances sur la SEP.



Toutefois, *via* la base EDMUS, c'est aussi un outil. En premier lieu, de qualité, puisqu'il propose un recueil standardisé de données, d'examen IRM et de prélèvements, permettant de limiter certains biais liés à l'enregistrement de ces éléments. Par ailleurs, ces données sont aussi revérifiées par l'Observatoire afin de signaler aux centres les données manquantes et/ou incohérentes. Cela permet ainsi aux structures volontaires de bénéficier d'un contrôle sur la PEC fournie au patient.

En un second temps, c'est aussi un outil de recherche clinique fort puisqu'il permet de monter des études rétrospectives, à l'aide de données récoltées prospectivement et ciblées pour leur intérêt dans la recherche. Cette méthode permet de profiter des avantages liés aux études rétrospectives, tout en limitant grandement les biais ou le manque de puissance qui leur sont souvent reprochés.

Comme nous avons pu l'évoquer lors de l'étude OUTCOMES, l'utilisation d'OFSEP permet aussi de comparer des données récoltées lors d'une étude prospective avec celles enregistrées antérieurement par l'Observatoire. Cela offre, par exemple, la possibilité d'apprécier l'évolution de variables qui n'auraient pas pu être utilisables ou disponibles autrement.

Enfin, il reste important de souligner que si de nombreuses études ne sont pas intégrées à l'OFSEP, elles n'en suivent pas moins ses modèles concernant les données à récolter, à l'instar des séquences standardisées d'imagerie recommandées par l'Observatoire, que nous retrouvons dans de nombreux protocoles internationaux.

III.1-3 Études en cours

III.1-3-1 Cohortes de haute et très haute définition

III.1-3-1-1 OFSEP-HD

En plus de la cohorte classique, 2 900 patients inclus dans 27 centres français se sont vus invités depuis 2018 à rejoindre la cohorte dite « haute définition », aussi nommée OFSEP-HD. Celle-ci cherche à mettre en évidence de nouveaux facteurs permettant une meilleure compréhension et anticipation de la progression de la pathologie, des symptômes et des répercussions médico-sociales. Ces déterminants seront corrélés avec un suivi thérapeutique permettant d'estimer l'efficacité de la prise en charge médicamenteuse dans la vie réelle.

La récolte de ces données doit se poursuivre jusqu'en décembre 2026 dans l'optique de pouvoir être utilisées dans le développement d'outils pronostiques, permettant de différencier chez la population observée de nouvelles sous-catégories de patients, définies autrement que par la forme de la pathologie. Cette nouvelle classification aurait pour objectif d'anticiper, d'améliorer et d'adapter la gestion de la prise en charge et de l'accompagnement de chaque sujet.

III.1-3-1-2 OFSEP-VHD

La cohorte *very high definition* (OFSEP-VHD) focalise son intérêt de façon plus spécifique à l'identification et à l'évaluation de nouveaux biomarqueurs à visée pronostique pour la progression de l'invalidité chez 250 patients provenant de l'étude OFSEP-HD.

Depuis janvier 2023, et jusqu'en janvier 2026, 6 centres auront la charge de récolter des données issues de séquences IRM à fort potentiel d'intérêt, d'examens par tomographie par cohérence optique, ainsi que d'analyses de sNFL et de protéines d'acide fibrillaire gliale (GFAP pour *Glial Fibrillary Acidic Protein*) issues de prélèvements biologiques, afin d'y identifier les potentiels nouveaux biomarqueurs.

III.1-3-2 Investigation des biomarqueurs

III.1-3-2-1 Volume des noyaux thalamiques

Le thalamus est un centre nerveux de la substance grise faisant partie des structures cérébrales les plus ciblées par les lésions, au début, puis tout au long de la pathologie. Sa structure peut être subdivisée en plusieurs noyaux, dont certains pourraient être ciblés préférentiellement par la SEP. L'atteinte de ces noyaux peut être estimée *via* leurs dimensions, ces derniers s'atrophiant proportionnellement avec le nombre de lésions¹⁸⁰. Ainsi, *via* l'étude THALNUC-MS, le CHU de Bordeaux désire comparer l'évolution des volumes thalamiques et de leurs sous-noyaux chez des patients atteints de SEP, toutes formes confondues, en corrélant les relevés aux durées de maladie, aux atteintes cliniques, et aux traitements en cours. Afin de pouvoir apprécier l'aspect précoce de ces lésions, les patients diagnostiqués d'un SCI seront aussi éligibles. Pour cela, les données d'imageries standardisées utilisées seront celles enregistrées dans la base EDMUS.

Avec un objectif de 2 000 inclusions depuis juillet 2021, le CHU de Bordeaux désire pouvoir utiliser les résultats de cette cohorte pour l'aboutissement d'un algorithme durant l'année 2023. Cet outil aura pour objectif de permettre aux soignants une meilleure anticipation de l'évolution



de la maladie, et de pouvoir mieux apprécier l'efficacité de futurs traitements visant à freiner la neurodégénérescence imputable à la maladie.

III.1-3-2-2 Plateforme de quantification des sNFL et des GFAP

Le protocole NF-ELLA LOCA désire aboutir à une nouvelle méthode de quantification des biomarqueurs récoltés par la cohorte OFSEP-VHD. Actuellement, le dosage *Single molecule array* (SIMOA) est la méthode utilisée à cet effet. Elle permet la détection d'éléments sériques d'un poids avoisinant le femtogramme, ou 10^{-15} grammes, soit 1 000 fois plus petit que le picogramme, qui correspond à la limite de la technique *Enzyme-Linked Immuno Assay*, plus connue sous le nom ELISA. Les taux de sNFL et GFAP dosés par SIMOA avaient été significativement corrélés avec la durée et la forme de la maladie, ainsi que le score de handicap EDSS. Toutefois, cette méthode, bien qu'incontestablement fiable, est limitée par sa disponibilité sur le territoire français, qui s'explique entre autre par son matériel couteux.

Face à cet obstacle, le CHU de Nîmes analyse rétrospectivement depuis septembre 2022 les échantillons prélevés chez 664 patients de la cohorte OFSEP-VHD à l'aide de la plateforme ELLA. Cette dernière est basée sur la technologie des nano-réacteurs capillaires et semble en tirer tous les avantages nécessaires : une sensibilité encore inférieure au picogramme, pour un coût raisonnable, une disponibilité plus diffuse, ainsi qu'une utilisation plus simple et plus rapide que le SIMOA¹⁸¹. Le but est donc de comparer les résultats des analyses effectuées sous ELLA à celles sous SIMOA afin de savoir si la première est aussi efficace que la seconde pour aboutir à la causalité entre les biomarqueurs et les manifestations cliniques de la SEP.

III.1-3-2-3 Dosage des sNFL et des GFAP lors d'étapes de la SEP

Nous avons évoqué avec la précédente étude une corrélation entre les taux de sNFL, ceux de GFAP, et certains marqueurs de l'évolution de la maladie. Le protocole NEUROFILMS désire étayer ce lien de causalité en suivant l'évolution de ce dosage en fonction des différentes étapes de la maladie. Pour cela, la cohorte OFSEP-HD prévoit chez ses sujets un prélèvement sanguin facultatif réalisé tous les 6 mois, ou lors des visites faisant suite aux poussées.

Pour le CHU de Nîmes et les hospices civils de Lyon, l'analyse de ces taux et leurs comparaisons intra et interpersonnels offrirait une meilleure compréhension de ces biomarqueurs, qui pourrait aboutir à de nouveaux outils de suivi, de diagnostic ou de PEC. Pour répondre à cet objectif, l'étude espère inclure 1 150 participants entre mai 2019 et juin 2028.



III.1-3-3 Sécurité du natalizumab durant la grossesse

À ce jour, l'acétate de glatiramère est le seul traitement modificateur de la maladie qui a clairement disposé d'une mention dans ses RCP pour une utilisation autorisée durant la grossesse chez les patientes atteintes de SEP. Pour le natalizumab, si l'administration n'est pas strictement interdite, elle doit être limitée aux sujets chez qui le rapport bénéfice/risque de l'arrêt serait inférieur à celui de la poursuite. Pour rappel, bien que le potentiel tératogène ne soit pas évalué, l'arrêt de la molécule est responsable d'un effet rebond chez un quart des patientes, ce qui pourrait être aussi dangereux pour la mère que l'enfant à naître. Face à cela, la PEC thérapeutique des maternités sous natalizumab est systématiquement traitée au cas par cas lors d'un entretien avec le neurologue.

Avec BABYZUMAB-2, le CHU de Bordeaux, en collaboration avec Biogen, désire comparer l'évolution des grossesses entre des patientes ayant utilisé la molécule durant l'intégralité de la grossesse et du post-partum, celles n'ayant été exposées qu'au premier semestre, et celles l'ayant poursuivi jusqu'au 6^{ème} mois. La comparaison se portera sur le taux d'événements indésirables, graves ou non, lors de la grossesse et post-partum, la survenue de complications à la naissance, les caractéristiques phénotypiques et physiologiques primaires du nouveau-né, la proportion d'EI suspect chez les enfants à la naissance ainsi que deux ans plus tard. Cette méthode sera appliquée entre juin 2022 et décembre 2023 chez les 212 patientes de la cohorte OFSEP qui auront accepté de répondre aux questionnaires permettant de récolter les informations d'intérêt.

BABYZUMAB-2 fait suite à BABYZUMAB, qui avait précédemment conclu que, sur 117 patientes, celles ayant arrêté la molécule avant la grossesse présentaient un risque multiplié par six de rechute par rapport à celles l'ayant conservé et poursuivi durant le post-partum. De même, cet EI était quatre fois plus élevé chez les sujets ayant arrêté le natalizumab en cours de grossesse comparé aux volontaires ne l'ayant jamais stoppé.

III.1-3-4 Surveillance de la progression silencieuse

La progression silencieuse est une notion décrite pour la première fois en 2019 par l'équipe du Dr A. Jill. Il est observé que, chez certains patients atteints de forme RR, la non-activité de la maladie en l'absence de marqueurs inflammatoires durant 2 ans n'était pas synonyme de stabilité à long terme. En effet, chez ces sujets, l'apparition insidieuse de nouvelles lésions est possible sans manifestation clinique et indépendamment des poussées. L'état de santé n'est



donc pas nécessairement le reflet de l'atrophie cérébrale chez ces patients, qui par la suite se dégraderont plus rapidement¹⁸².

Pour pouvoir mieux comprendre ce phénomène et estimer la population concernée et son devenir, le CHU de Nice a monté une cohorte rétrospective, nommée SPAM, de 2 230 participants issus de la base de données EDMUS. Ces sujets atteints de SEP-RR doivent avoir été diagnostiqués au maximum 5 ans avant la survenue des symptômes, et avoir été pris en charge par un traitement modificateur de la maladie de seconde ligne dans l'année suivant les manifestations physiques. Afin d'écarter des formes potentiellement trop agressives de la pathologie, pouvant biaiser la compréhension du mécanisme, les patients doivent aussi présenter un score EDSS inférieur ou égal à 4.

L'analyse des critères cliniques et d'IRM disponibles sur EDMUS a débuté depuis le 1^{er} janvier 2023 et devrait aboutir à une publication début 2024.

III.1-3-5 Impact du COVID-19 sur le soin et l'environnement

Les périodes de confinement de l'année 2020 durant la crise sanitaire de la COVID-19 ont incontestablement eu deux importantes répercussions :

- Une amélioration de la qualité de l'air, avec une drastique baisse des taux de pollution de l'air ambiant ;
- La nécessité de renouveler la façon de penser l'accès au soin à distance.

C'est pourquoi l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, de l'AP-HP, a choisi d'étudier les données issues de l'OFSEP concernant la rechute et l'aggravation clinique issues des périodes de confinement de l'année 2019. Ces données seront corrélées avec les codes postaux de vie, hors et pendant les confinements, les index de pollution relatifs à chacun de ces environnements, et les cas de contamination à la COVID-19. Seront aussi prises en compte les modifications dans la prise en charge et le suivi de la SEP au quotidien, qu'elles soient volontaires (refus d'aller à l'hôpital en période de crise sanitaire), ou secondaires aux dispositions relatives aux restrictions du confinement et de la disponibilité des services de soins. Des données relatives à la circulation de maladies hivernales (gripes et gastro-entérite) durant cette période seront aussi ajoutées à l'analyse.

En étudiant rétrospectivement ces données chez 1 500 patients, entre février 2022 et août 2024, l'étude CONFISEP souhaite obtenir une vue d'ensemble des répercussions secondaires aux



modifications environnementales et d'accès aux soins durant la crise sanitaire de la COVID-19 sur la progression de la maladie et l'évolution du score EDSS de sujets atteints de SEP-RR.

III.1-3-6 Répercussions des inégalités socio-territoriales

Nous avons déjà évoqué le possible rôle que pourraient avoir certains facteurs environnementaux dans le développement de la pathologie en début de thèse, comme le tabac et le gradient Nord-Sud. Cependant, d'autres études ont été réalisées avec d'autres paramètres, comme les inégalités sociales, dont les résultats sont bien plus divergents d'un essai à l'autre.

Si les conclusions autour des inégalités socio-territoriales et socio-économiques ne sont pas unanimes sur leurs composantes favorisantes, elles peuvent néanmoins expliquer certains retards de diagnostic, d'initiation de traitement ou d'échec de suivi, et donc indirectement une progression plus rapide de la pathologie. C'est cette hypothèse qu'a désiré approfondir l'hôpital central de Nancy avec le projet INESEP.

Dans cette optique, les informations socio-économiques et démographiques de 2 000 patients seront extraites de la base EDMUS, ainsi que le temps nécessaire à chacun pour atteindre un score EDSS de 4. Débutées en mars 2021, les dernières analyses devaient être réalisées à la mi-2023. Pour le moment, l'étude n'a pas encore été annoncée comme terminée.

III.1-3-7 Suivi gynécologique chez les patientes atteintes d'une SEP

Bien que la quasi-totalité des traitements soient contre-indiqués avec les projets de grossesse, que ce soit pour les risques au niveau du développement foeto-embryonnaire, ou immunitaires associés aux molécules, le suivi gynécologique est souvent le grand oublié des consultations courantes des patients atteints de SEP. À cela s'ajoutent les risques propres à la femme, à l'image du cancer du col l'utérus secondaire à une infection par le papillomavirus, favorisée par la prise de traitements immunosuppresseurs.

Un questionnaire a donc été proposé à 192 femmes francophones, en capacité de procréer et âgées de 18 à 40 ans, prises en charge au CHU de Bordeaux, sur la régularité de leurs visites de suivi et de dépistage gynécologique, ainsi que sur leur désir de grossesses. Les réponses seront mises en lien avec d'autres résultats de divers questionnaires issus de la base EDMUS, complétés par chaque patiente dans le cadre des cohortes OFSEP. Ces tests s'intéressent notamment à l'impact de la pathologie sur la qualité de vie, la sexualité, la fatigue et l'humeur dépressive.



Lancée en mai 2022, en collaboration avec le laboratoire Merck, les dernières données de l'étude GYNESEP ont été récoltées mi-2023. Aucun article n'a été publié pour le moment.

III.1-4 Registres

III.1-4-1 Définition d'un registre

Pour rappel, en santé publique, un registre se définit comme une base de données sécurisée et soumise à l'anonymisation. Un registre répertorie des informations précisément et préalablement définies, issues d'une population répartie au sein d'une zone géographique établie, et reliées par une caractéristique commune. Tous les 4 ans, l'activité et la tenue du registre sont réévalués par un comité indépendant.

III.1-4-2 Registre lorrain de la SEP

Nous l'avions évoqué dans le paragraphe dédié à la démographie de la pathologie : le nord-est est la région géographique où le plus de cas de SEP sont enregistrés en France. En connaissance de cette prédominance épidémiologique, l'Hôpital central de Nancy, avec le soutien de l'université de Lorraine et de l'institut national de la santé et de la recherche médicale, a désiré mettre en place le registre lorrain de la SEP, connu sous le nom de RelSEP. Depuis 2003, RelSEP tente d'enregistrer chaque nouveau patient diagnostiqué d'une SEP en lorraine, et intègre à EDMUS les données relatives à la découverte de la maladie, de sa PEC et de son suivi, après signature d'un évident consentement au préalable.

Afin d'être le plus exhaustif possible, le centre investigateur croise de nombreuses sources pour contenir le plus de patients possibles : neurologues, réseaux de patients, assurance maladie, base administrative nationale hospitalière, services de biologie et d'imagerie. Toutes les données sont ensuite revérifiées afin d'éviter les doublons de patients et les incohérences.

En plus des données propres à la maladie, certaines *datas* sociodémographiques sont aussi enregistrées dans le registre, comme la profession ou de la situation familiale. L'ensemble permet de dépeindre le visuel le plus réaliste possible sur la situation de la SEP en Lorraine. Ainsi, le registre assure une fonction organisationnelle, permettant aux acteurs de la santé de s'adapter à la réalité du terrain et de prévoir au mieux les besoins nécessaires à la PEC et l'accompagnement des patients. Comme l'OFSEP, RelSEP peut aussi fournir ses données pour la réalisation de certaines études.

Les sujets enregistrés peuvent aussi bénéficier d'un accompagnement par le réseau, en proposant aux volontaires de participer à des ateliers d'éducation thérapeutique ou en les mettant en relation avec des associations de patients.

À ce jour, RelSEP est le seul registre géographique dédié à la SEP sur le territoire français.

III.1-4-3 Registre français des suivis des grossesses durant une SEP

Depuis le 12 août 2019, les hospices civils de Lyon se sont fixés pour objectif la mise en place d'un registre des femmes enceintes incluses dans l'OFSEP. Les participantes seront suivies durant toute la période de gestation et l'année suivante, tandis que l'évolution de l'enfant sera surveillée jusqu'à ses 6 ans.

Avec un objectif d'inclusion de 1 000 grossesses, l'étude RESPONSE souhaite pouvoir établir des statistiques concernant la survenue d'EI relié à la prise d'un traitement modificateur de la maladie lors de la grossesse, du post-partum et du développement du nouveau-né. Plus généralement, la tenue de ce registre permettra de mieux identifier les interactions pouvant exister entre la SEP et la grossesse.

À ce jour, la clôture du registre est programmée pour Août 2030. À noter que les inclusions ne sont pas restreintes à la SEP, mais aussi au SRI, au SCI, au NMO et troubles du spectre de la NMO. Néanmoins les patientes atteintes de la SEP représentent la grande majorité des données enregistrées dans le registre.

III.2 LA SURVEILLANCE MÉDICAMENTEUSE

III.2-1 Programme d'observation du natalizumab

Suite à l'obtention de l'AMM pour le natalizumab en juin 2006, Biogen a décidé de lancer une importante cohorte de suivi de l'innocuité et de l'efficacité de son produit sur 15 ans. Ainsi, 6 620 patients atteints de SEP-RR et nouvellement traités par TYSABRI lors de l'inclusion, âgés de 18 à 65 ans, sont suivis prospectivement jusqu'en 2027, à travers 422 centres internationaux, dont 66 français. L'objectif principal du programme TOP s'attarde sur la proportion de sujets inclus ayant présenté des événements indésirables graves. De leur côté, les caractères de jugements secondaires sont portés vers les critères d'efficacité de la molécule, soit



les informations relatives à la rechute clinique et celles permettant d'apprécier la progression du handicap et du score EDSS.

III.2-2 Injection du natalizumab à domicile

Contrairement à TOP, l'étude TYSatHOME n'est pas une initiative du laboratoire, mais provient du pôle de recherche académique du CHU de Nantes. Dans les faits, la prise du natalizumab peut être contraignante d'un point de vue logistique. Le patient doit se rendre en hôpital de jour pour réaliser une injection d'environ 1h lors de l'administration en IV, ou rester sous surveillance durant plusieurs dizaines de minutes si l'injection était réalisée par voie SC. La prise de la molécule devant avoir lieu toutes les 4 à 6 semaines, selon évaluation du neurologue, cela implique donc une visite mensuelle dans le centre de soin d'environ 1 heure et demie, en raison d'une consultation du spécialiste avant la délivrance du natalizumab.

C'est pourquoi, dans l'optique d'alléger ce parcours, le protocole TYSatHOME propose l'injection du TYSABRI à domicile, par des infirmières formées à l'hospitalisation à domicile, réduisant le passage en hôpital de jour à une visite tous les 6 mois. Durant l'année de participation, cela équivaut à 10 administrations à domicile contre 3 à l'hôpital, incluant l'injection à l'inclusion. À noter que l'injection à domicile de natalizumab a été initiée dans le cadre de la crise sanitaire de la COVID-19, et est donc déjà proposée dans certains centres durant le soin courant.

L'évolution du patient sera donc effectuée bi-annuellement par la spécialiste et sera appréciée *via* des carnets de suivi mensuel à remplir par le patient en fonction de la progression de sa PEC concomitante, de sa condition clinique, et de sa situation professionnelle. Des questionnaires d'évaluation de la fatigue et de la qualité de vie seront aussi remplis lors des visites hospitalières. Une sérologie de soin courant anti-JCV sera aussi effectuée à cette occasion afin de savoir si le participant peut continuer la prise de natalizumab, et donc sa participation à l'étude.

Tous ces éléments, recueillis depuis juin 2014 chez 315 participants majeurs atteints de SEP-RR, permettront d'observer les avantages et la survenue d'évènements indésirables lors d'un parcours de soin en hospitalisation à domicile. Les résultats de ce protocole devraient être disponibles à partir du second semestre 2024.



III.2-3 Grossesses sous fingolimod

Pour la plupart des molécules, les essais sur la grossesse ne sont faits que durant la phase IV, ou en observationnel. C'est le cas du fingolimod et de son registre de grossesse tenu par Novartis. Le registre est proposé à toutes les femmes qui ont été exposées à ce principe actif durant la grossesse, ou dans les 2 mois précédant les dernières menstruations ou l'accès à une aide médicale à la procréation. Toutes malformations, interruptions de la grossesse, volontaires ou non, retards moteurs et déficiences immunitaires chez l'enfant seront notifiés et suivis durant les 23 mois qui suivent l'accouchement.

Le registre a été lancé en 2011, suite à l'approbation de commercialisation de la *Food and Drug Administration* sur le territoire américain, et sera poursuivi jusqu'en 2031, pour un objectif d'inclusion de 500 grossesses. Le suivi est centralisé par les filiales de Novartis dans tous les pays où la molécule a été testée et/ou a obtenu une AMM, dont fait partie la France.

III.2-4 Facteur pharmacogénétique de l'hépatotoxicité du fingolimod

La hausse des enzymes hépatiques fait partie des EI pouvant survenir lors d'une médication par fingolimod. L'apparition de cet effet secondaire pouvant être catégorisée par la formule du « tout ou rien », l'existence d'un polymorphisme pourrait être la cause de cette nette différence. Dans le cas du fingolimod, le cytochrome P450 4F2, connu pour sa variabilité, est responsable, avec le 3A4, de la métabolisation oxydative du médicament en composé inactif, voué à l'excrétion urinaire. Une corrélation entre la prise du principe actif, la présence de variants du P450 4F2 et la hausse des enzymes hépatiques chez les sujets concernés se présente donc comme une piste solide.

C'est sur ce postulat qu'est basée une étude rétrospective cas-témoin du CHU de Caen, débutée en juin 2022. 65 patients atteints de SEP ayant été traités par fingolimod durant 3 mois, et vierges de toute hausse d'enzyme hépatiques à l'initiation du traitement seront inclus. L'analyse, actuellement en cours, se base sur l'analyse du polymorphisme du cytochrome P450 4F2. Des concentrations sanguines résiduelles en fingolimod et fingolimod-phosphate seront déterminées lors de prélèvements de soin courant. Tous ces éléments seront enfin corrélés aux détails de prises de la substance active fournis par chaque patient.



III.2-5 Adhérence thérapeutique

Il est difficile d'estimer le taux de patients atteints de SEP et étant rigoureux quant à l'observance de leur traitement. Néanmoins, dans le cadre de cette maladie, le véritable challenge ne réside pas tant à savoir « combien ? », plutôt que « pourquoi ? ».

Tout au long de ce manuscrit, nous avons régulièrement mis en lumière l'aspect multifactoriel de cette pathologie, évoqué pour la première fois dans la première partie. En toute logique, il se pourrait que l'observance chez les sujets atteints de SEP soit de la même manière conditionnée par de nombreux facteurs, tandis que toutes les précédentes études sur le sujet n'ont basé leurs analyses que sur un unique axe de compréhension : soit la cause somatique, soit la symptomatologie clinique.

Pour avoir une vision d'ensemble plus large, l'Université catholique de Lille a monté le projet FELSA-SEP en novembre 2021. Des questionnaires seront complétés par 150 patients majeurs et les réponses mises en relation avec les données de santé de leurs dossiers médicaux. Les tests chercheront à évaluer l'estimation personnelle de l'observance, la perception de la qualité des relations dans le cadre du soin de la pathologie, et dans la vie courante, la présence de troubles cognitifs, le ressenti de la fatigue et la présence de symptômes anxio-dépressifs. Nécessairement, il faut que les patients soient aussi pris en charge par un traitement à long terme.

Ainsi, en complément des aspects somatiques et cliniques de la maladie, l'étude intégrera des variables interpersonnelles et sociocognitives, telles que les croyances sur la pathologie ou la menace ressentie, à son analyse. Pour le moment, la fin des inclusions est programmée pour novembre 2024.

III.3 L'EXPLORATION DE LA MALADIE

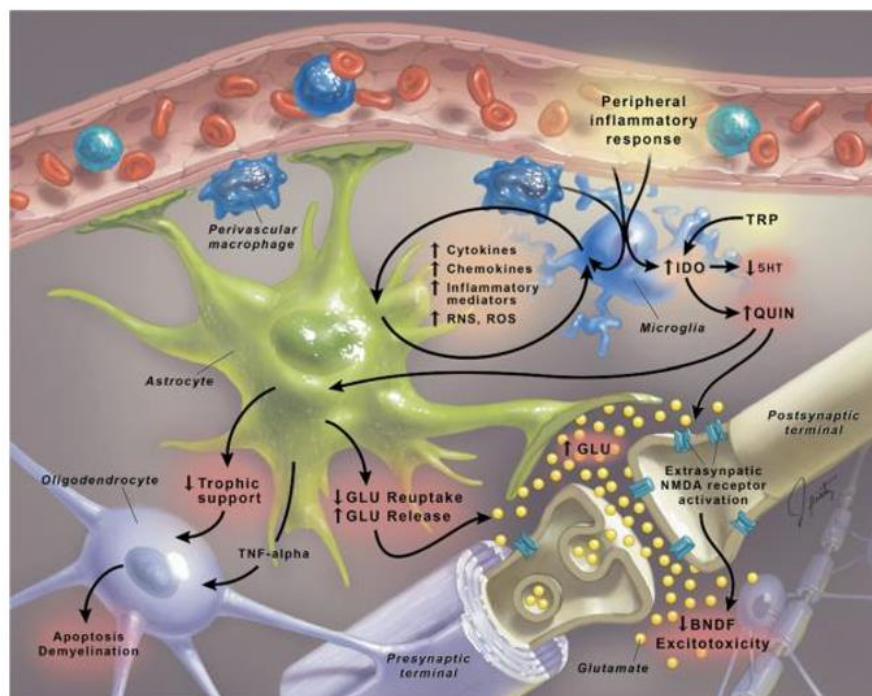
III.3-1 Biomarqueurs d'intérêts

III.3-1-1 Rôle du récepteur 5-HT7 dans les mécanismes inflammatoires

III.3-1-1-1 Contexte

Le 5-hydroxytryptamine, ou 5-HT, plus couramment nommée sérotonine, est majoritairement connue pour son rôle clef dans la dépression. Néanmoins, son implication dans la SEP pourrait

être plus importante qu'elle ne le semble. Tout d'abord, sa production est naturellement affaiblie par la hausse de libération des différentes cytokines pro-inflammatoires par Th1 et Th17. Un lien peut d'ailleurs être fait en connaissance des symptômes psychiatriques associés à la pathologie. En effet, les interleukines et le $\text{TNF-}\alpha$, via la hausse d'indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO) vont moduler le catabolisme du tryptophane (TRP) vers la voie de la sérotonine en faveur de l'acide quinoléique (QUIN). Ce changement va en revanche favoriser la formation d'autres catabolites dont l'IL-17 ou encore la libération de glutamate en excès et la baisse de sa recapture, qui sont impliqués dans les mécanismes de neuro-dégénération et d'inflammation chronique, tel que décrit dans la figure 7.



Miller et al., *Biological Psychiatry* 2009; 65(9):732-41

Figure 7 : Causes et conséquences physiopathologiques du déficit en sérotonine lié aux mécanismes neuro-inflammatoires¹⁸³.

En parallèle, le récepteur de la sérotonine Rc 5-HT₇ est exprimé à la surface d'un important panel de cellules impliquées dans la physiopathologie de la SEP : LT, astrocytes, macrophages, neurones et cellules dendritiques.

Nous pouvons donc saisir le lien étroit qui existe entre la sérotonine et les maladies inflammatoires. Plus récemment, cette relation a aussi été mise en évidence *in vitro* lorsque la présence du 5-HT a freiné la prolifération de LT CD4⁺ et de cytokines¹⁸⁴. Une autre étude sur le modèle animal semble aller dans ce même sens. De fait, l'administration de fluoxétine, un



inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine a permis une amélioration de l'état clinique et une rémission de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale chez la souris¹⁸⁵.

III.3-1-1-2 Étude en cours.

En connaissance des éléments cités ci-dessus, le centre hospitalier régional d'Orléans a décidé de créer l'étude RESEPTOR 5-HT7. Les échantillons sanguins de 120 participants seront étudiés rétrospectivement afin de déterminer l'expression du Rc 5-HT7 sur les cellules circulantes et sur certaines cellules mononuclées du sang périphérique. Une recherche des différentes isoformes sera aussi effectuée, ainsi qu'une analyse de l'activité fonctionnelle du récepteur. Enfin, une corrélation entre le type de traitement pris et la production sérique de sérotonine sera aussi examinée.

Pour ce dernier point, trois profils de sujets âgés de 18 à 50 ans seront recherchés : des volontaires sains dont les prélèvements seront issus des stocks de recherche de l'établissement français du sang, des patients atteints d'une SEP stable traités par une molécule à finalité immunosuppressive de première ligne, ainsi que d'autres participants de profil similaire mais dont la PEC comprend un principe actif immunosuppresseur de seconde ligne.

Les résultats de ce projet, qui a débuté en 2023, devraient être disponibles à partir de mars 2025.

III.3-1-2 NFL, GFAP et atrophie de la macula

Le CHU de Nîmes, via le protocole NFL OCT, espère démontrer que les taux de NFL et de GFAP, ainsi que l'atrophie du complexe ganglionnaire maculaire observée par tomographie à cohérence optique, sont des biomarqueurs permettant d'estimer chez des patients atteints de SEP la progression de l'invalidité neurologique, avec autant d'efficacité que le suivi par IRM.

Les données de 200 patients majeurs atteints de SEP, inclus de 2019 à 2021, et ayant dû réaliser les examens cités ci-dessous en soin courant, seront analysées courant 2026. L'analyse cherchera à corréler l'évolution des marqueurs, obtenus durant les douze mois précédant l'inclusion, à la progression de la maladie durant les 5 années suivantes. Les résultats obtenus seront comparés aux pronostics issus des analyses IRM effectuées dans les mêmes périodes que les prélèvements sanguins et la réalisation de l'examen oculaire.



III.3-2 Asymétrie motrice

Il est certain que parmi les nombreux aspects de la SEP restant à éclaircir, la mise en relation entre la manifestation du handicap clinique et les caractéristiques des lésions neurologiques demeure l'un des plus essentiels. Actuellement, cette connaissance se limite à l'apparition d'un syndrome pyramidal associée à l'atteinte des voies cortico-spinal, ou du développement d'une ataxie lors d'une perte d'intégrité du cervelet, sans plus de détails. Cela explique pourquoi, le CHU de Rennes, en collaboration avec celui de Marseille, a décidé en 2021 de proposer un protocole ayant pour objectif de mieux comprendre les mécanismes et les manifestations de l'asymétrie motrice chez les patients atteints d'une forme progressive de la SEP.

L'étude, observationnelle, récupèrera prospectivement un maximum de données de soin courant provenant du dossier médical de 40 patients âgés de 18 à 60 ans :

- Images issues d'examens IRM encéphaliques et médullaires ;
- Score EDSS et scores fonctionnels sur l'invalidité de la marche sur 7 mètres 60 (25 pieds) et du bras ;
- Sous score d'association de déficit pour chaque membre ;
- Force musculaire ;
- Spasticité ;
- Fatigabilité lors d'une marche de 6 minutes ;
- Score de fatigue.

De plus, un examen IRM similaire à celui réalisé par les patients sera aussi effectué par 20 témoins avant le début de l'étude afin de calibrer les machines et ainsi obtenir des images équivalentes comparables entre les 2 centres.

Les critères de jugement s'intéressent à la corrélation entre les lésions observées, l'asymétrie motrice et les autres manifestations cliniques, ainsi que la mise en évidence d'un lien de causalité avec la fatigue et la fatigabilité. La potentielle utilisation des lésions types observées comme outil pronostique de l'asymétrie fait partie des critères de jugements secondaires.

Les dernières données de ce protocole, nommé MAP-MS, devraient être récoltées en mai 2026.



III.4 LES AVANCÉES TECHNOLOGIQUES

III.4-1 Pronostic des nouveaux patients diagnostiqués *via* smartphone

Comme abordé avec l'étude SPAM, le CHU de Nice s'intéresse de près à la progression silencieuse. En créant le protocole MSST, pour *Multiple Sclerosis Screen Test*, la structure souhaite aller plus que loin que l'utilisation des biomarqueurs classiques pour pouvoir évaluer cette progression chez chaque patient. En effet, les critères cliniques, biologiques et d'imagerie n'étant, pour le moment, pas fiables pour cet aspect de la pathologie, il était nécessaire de proposer un nouveau moyen d'observer la dégénérescence.

Le postulat est donc relativement simple : proposer une application dédiée à la SEP et regroupant des tests visuels, cognitifs, de vitesse, d'agilité et de synchronisation, à réaliser régulièrement pendant un an. Ainsi, l'analyse de l'évolution des résultats pourrait potentiellement révéler une progression insidieuse de la maladie, qui serait passée sous les radars des examens de surveillance classiques.

L'étude a été proposée à 100 patients depuis novembre 2020. Ces derniers doivent être âgés de 18 à 60 ans, avec un diagnostic posé au maximum 6 mois avant l'inclusion, et débutant un traitement de première ligne pour une SEP stable depuis un semestre. Cette étude est en collaboration avec neuf autres centres, répartis sur tout le territoire national. Des résultats devraient nous indiquer la viabilité de l'application en 2025.

À noter que, contrairement aux *serious games* présentés dans la partie recherche interventionnelle, l'application MSST n'a pas volonté de rééduquer le patient, mais simplement d'utiliser l'outil numérique pour observer la progression de la maladie. En revanche, si l'étude aboutit à des conclusions significatives, les résultats obtenus *via* l'application pourraient aider à adapter la PEC des patients pour prévenir les conséquences de cette progression silencieuse.

III.4-2 Evaluation de la capacité de marche

Les CHU de Rennes et de Nantes collaborent depuis plusieurs années sur l'établissement d'un modèle de marche individuel, permettant de tirer le maximum d'informations sur le stade du handicap et la progression de la maladie.



À cet effet, durant le soin courant, le CHU de Nantes adapte le test de marche sur 7 mètres 60 en équipant le patient d'un capteur à la hanche, dont les données récoltées sont envoyées et stockées sur un téléphone portable. Avec l'étude MS-CSI, le protocole prévoit d'incrémenter les données issues de l'IRM, ainsi que le score EDSS au logiciel de modélisation de la marche. Le modèle prévoit de classer les patients dans des sous-groupes en fonction des résultats observés, en tentant de mettre en corrélation les données provenant de chaque source. La finalité serait d'aboutir à des modèles prédictifs de la charge lésionnelle et du sous-groupe d'appartenance en fonction du modèle de marche.

Incitée en avril 2023, 100 patients majeurs, présentant une SEP stable depuis 3 mois et avec un EDSS inférieur à 6, devront être inclus dans l'étude avant avril 2025.

CONCLUSION

Synthèse

Sur les 109 études en cours recensées sur Clinicaltrials.gov au 15 avril 2023 avec la demande « Sclérose en plaques », 95 sont réellement focalisées sur la pathologie. Les 14 protocoles qui n'ont pas été traités étaient soit des études terminées, mais dont le statut n'était pas à jour, soit des essais étudiant d'autres pathologies apparentées à la SEP, ou encore des études portant sur des symptômes ou des innovations qui n'étaient pas axées autour de la SEP, mais sur l'ensemble des maladies neurodégénératives.

Concernant nos 95 protocoles, nous pouvons constater dans le tableau 7 qu'un peu moins de la moitié des études sont consacrées aux médicaments modificateurs de la maladie, soit 45,26% ; tandis qu'un quart sont dédiées à l'exploration des biomarqueurs (25,26%). L'évaluation et le suivi des symptômes représentent 22,11% des essais sur la pathologie, tandis que les registres et l'épidémiologie constituent la proportion la plus faible des études portant sur la SEP, avec seulement 7,37% de celles-ci.

Tableau 7 : Répartition des études sur la SEP enregistrées comme non terminées sur ClinicalTrials.gov, au 15 avril 2023.

IVth 2023.

		Interventionnelles		Observationnelles		Total	%	
		Académiques	Industrielles	Académiques	Industrielles			
Médicaments modificateurs de la maladie	Phase I, II ou III	2	13	0	0	43	15,79%	45,26%
	Post-AMM	2	21	3	2		29,47%	
Evaluation et suivi des symptômes		18	1	2	0	21	22,11%	
Biomarqueurs		16	0	8	0	24	25,26%	
Registres et épidémiologie		0	0	7	0	7	7,37%	
Total		38	35	20	2	95		
%		40,00 %	36,84 %	21,05%	2,11%			
		76,84%		23,16%				
						INDUSTRIELLES	38,95%	
						ACADEMIQUES	61,05%	

Il est intéressant de comparer ce travail avec les statistiques effectuées par l'ARSEP en juillet 2022, qui avait répertorié 152 études en cours pour la SEP sur le site Clinicaltrials.gov. Les résultats établis sont représentés dans la figure 8. Si nous recalculons ces proportions en ôtant les études portant sur les maladies inflammatoires rares associées, soit 8%, nous aboutissons aux taux suivants avec 140 études :

- Etudes portant sur une thérapeutique : 36,96 % ;



- Etudes portant sur l'évaluation ou le suivi des symptômes : 23,91 % ;
- Etudes portant sur les biomarqueurs : 32,61% ;
- Registres et études épidémiologiques : 6,52%.

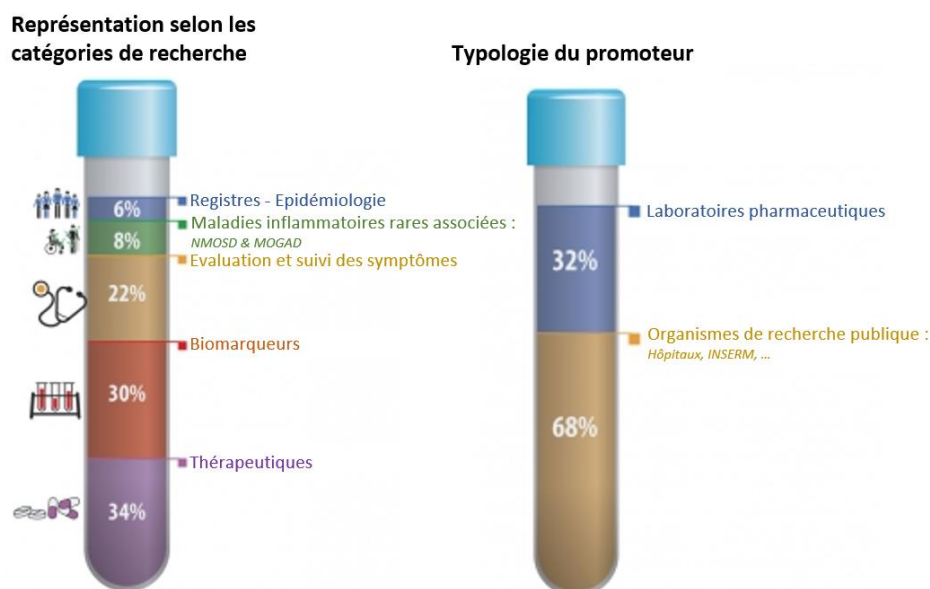


Figure modifiée d'après <https://www.arsep.org/fr/366-essais-cliniques.html>

Figure 8 : Catégories des essais cliniques portant sur la SEP en France, selon l'ARSEP, en juin 2022.

Nous pouvons constater que les résultats sont relativement équivalents, à l'exception des essais sur la thérapeutique qui sont bien plus représentés dans notre thèse. La proportion entre les essais industriels et académiques s'oriente vers une tendance similaire entre les deux travaux, avec une prédominance à plus de deux tiers des projets académiques¹⁸⁶.

Nous n'avons pas d'éléments comparatifs pour la proportion entre les études interventionnelles et observationnelles, néanmoins nous aboutissons à un *ratio* avoisinant le $\frac{3}{4}:\frac{1}{4}$, avec 76,84 % d'essais interventionnels, contre 23,16 % pour les observationnels. A l'intérieur de ces catégories, si nous nous penchons sur le *prorata* des projets promus par des industriels ou par des équipes académiques, nous trouvons une quasi-équivalence au niveau des études interventionnelles, et une large prédominance des projets académiques pour celles observationnelles.

Concernant la promotion des études académiques, le CHU de Bordeaux est le centre gérant le plus de projets, tous types confondus, étant à la tête de 8 essais. Les centres hospitaliers de Lille et Rennes arrivent en seconde position avec 7 études. Lille détient la première place des études interventionnelles, avec 6 au compteur. Les centres de Nîmes et l'HFAR sont quant à eux les



structures avec le plus d'études interventionnelles promues, avec 4 protocoles portant sur des biomarqueurs chacun. L'ensemble des données concernant la répartition de la promotion académique sur le territoire français est représenté par la figure 9.

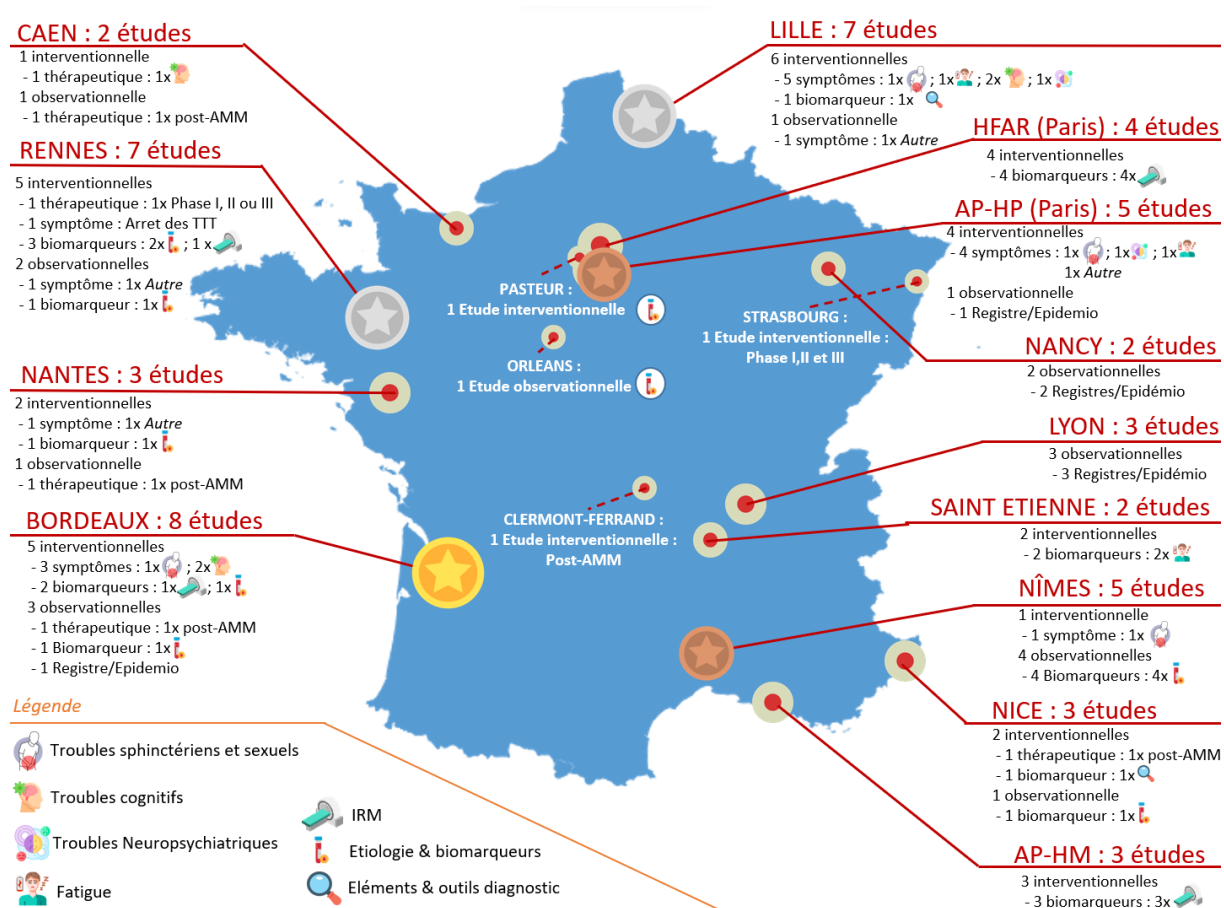


Figure 9 : Répartition des promoteurs des études académiques sur la SEP en France, selon les essais enregistrés sur ClinicalTrials.gov au 15 avril 2023.

Si nous nous attardons en suite sur la répartition des promoteurs industriels, synthétisée par la figure 10, nous pouvons constater que le laboratoire Hoffmann-roche occupe la première place sur le marché avec 11 études, ce qui représente 29,73 % de l'ensemble des études industrielles. Sanofi et Novartis se placent en 2^{ème} et 3^{ème} position avec respectivement 21,62 % et 18,92 % des protocoles promus par des laboratoires pharmaceutiques. Nous retrouvons ensuite Biogen, et Merck à *ex aequo* avec 4 études, soit 10,81%. Enfin, Actélion, Wellspect Healthcare et AB science se placent en dernière position, avec une seule étude en cours pour chacun.

Si Hoffman conserve la tête du classement pour ce qui concerne les études post-AMM, avec 9 études, Sanofi s'octroie la première place des protocoles thérapeutiques, à la recherche de traitements modificateurs innovants. Biogen et Novartis, quant à eux, sont les deux seuls



laboratoires à promouvoir des études observationnelles ; qui correspondent uniquement à 5,41% des essais industriels.

Enfin, à l'exception du protocole sur l'irrigation trans-annale du groupe Wellspect HealthCare à visée symptomatique, nous notons que les projets mis en place au niveau industriel se cantonnent à la sphère médicamenteuse, visant les principes actifs modificateurs de la maladie.

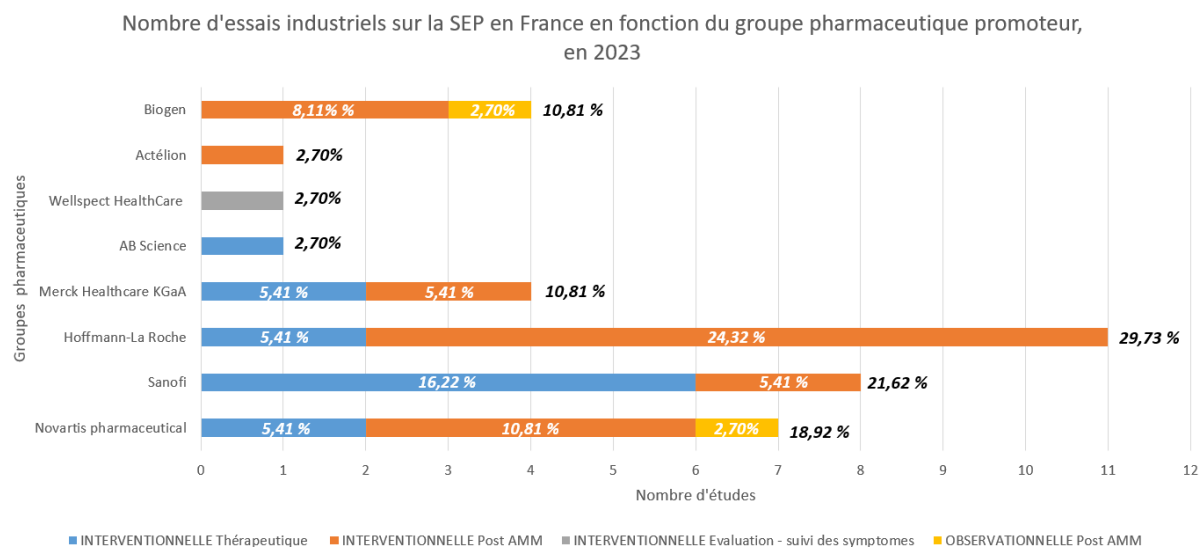


Figure 10 : Effectifs et pourcentages des essais cliniques sur la SEP en France, menés par les différents laboratoires industriels, et enregistré sur ClinicalTrials.gov au 15 avril 2023.

Naturellement, au côté promotion s'ajoute la phase d'investigation. Ainsi, nous retrouvons de nombreux centres non-promoteurs investis dans la recherche clinique sur la SEP sur le territoire français.

Les figures 11 et 12 nous permettent respectivement d'apprécier la répartition géographique des études réalisées par les différents centres impliqués dans la recherche interventionnelle et observationnelle en tant qu'investigateurs.

Nous pouvons constater une répartition un peu plus dense et éparse des centres investigateurs que des promoteurs, ce qui correspond logiquement à la tendance en recherche clinique. En comparant les figures 8, 9 et 10, nous voyons que les structures académiques promotrices sont aussi celles qui acceptent le plus de protocoles.

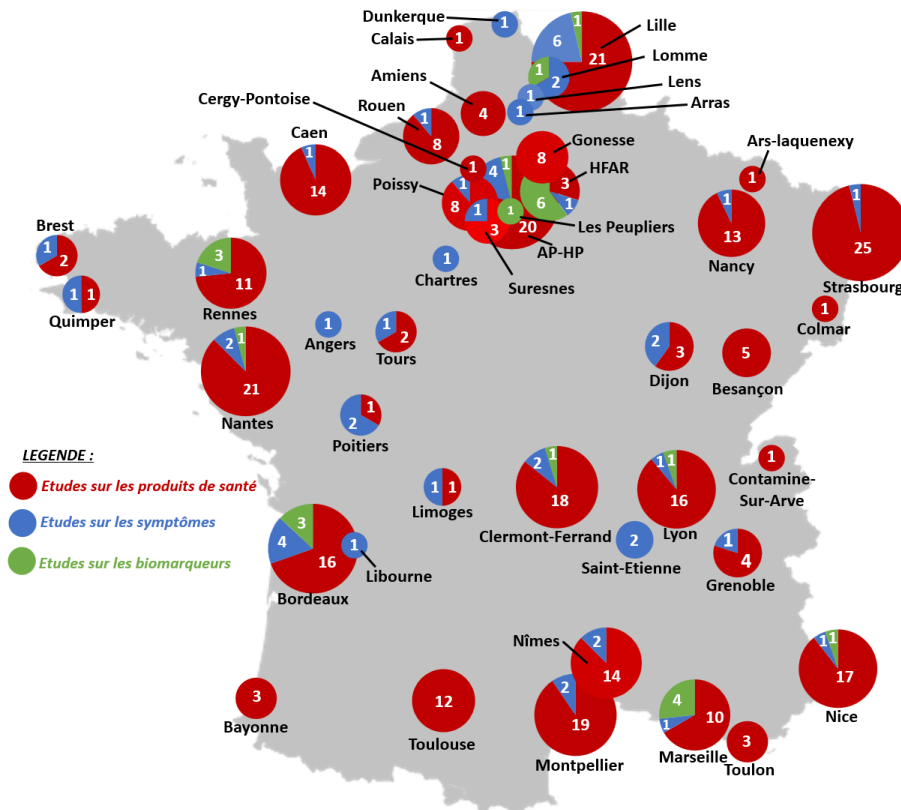


Figure 11 : Nombre et thèmes d'investigation des études interventionnelles sur la SEP répertoriées dans les différents centres investigateurs répartis sur le territoire français, selon les données enregistrées sur ClinicalTrials.gov, au 15 avril 2023.

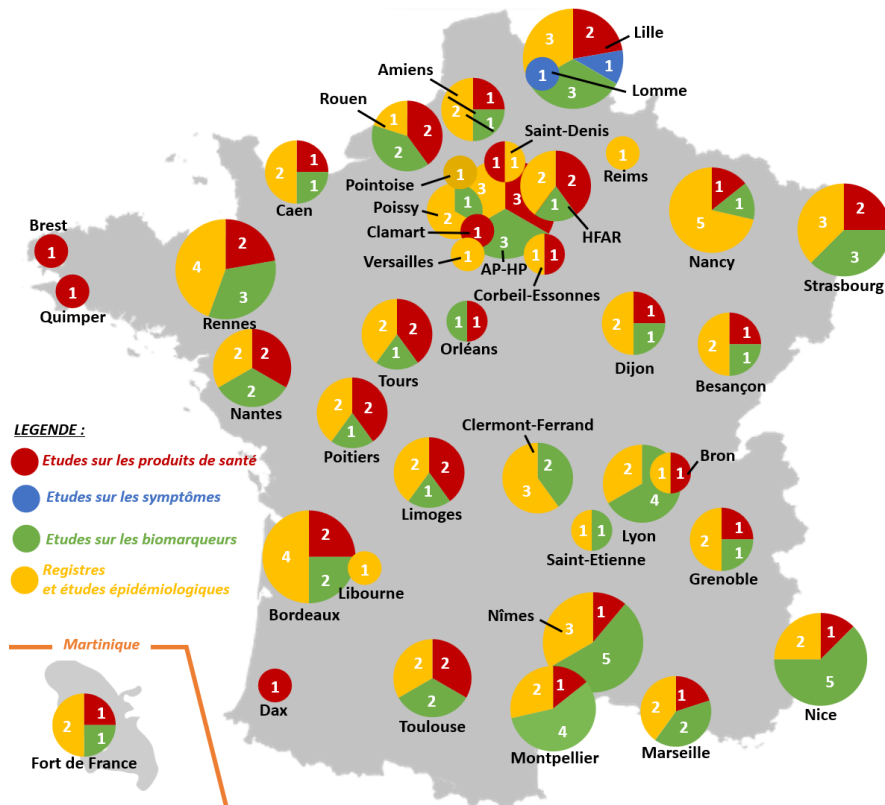


Figure 12 : Nombre et thèmes d'investigation des études observationnelles sur la SEP répertoriées dans les différents centres investigateurs répartis sur le territoire français, selon les données enregistrées sur ClinicalTrials.gov, au 15 avril 2023.



En revanche, nous aurions pu espérer observer le gradient décroissant Nord-Est vers Sud-Ouest décrit en épidémiologie, avec une participation relative au nombre de sujets atteints par zone. Ce n'est pas le cas ici : il n'y a pas de différences notables entre les régions. Néanmoins, Lille est positionnée en tête du classement du nombre d'études acceptées en tant que centre investigateur, que celles-ci soient interventionnelles ou observationnelles, soit 30 projets. C'est aussi le seul hôpital à avoir dans son portefeuille des protocoles des 7 thèmes d'investigations.

Enfin, la figure 11 met en évidence une flagrante participation des centres aux essais sur des thérapeutiques (nouveaux produits de santé et études post-AMM). Cela correspond aussi à la dynamique habituelle des essais cliniques. Cela se justifie aisément par le financement plus avantageux de ces projets par les laboratoires industriels, et l'important nombre de sujets nécessaires au déroulement de ces études, souvent internationales.

Nous pouvons désormais clôturer cette partie statistique, pour nous pencher un peu plus sur le contenu des différentes études. Tout au long de ce manuscrit, nous avons pu constater que pour chaque problématique évoquée dans la première partie de la thèse, au minimum un essai était présenté en deuxième ou troisième partie pour y répondre. L'intérêt de la recherche sur la SEP ne se limite pas à trouver un traitement chronique miracle, mais se définit par un désir évident d'éclaircir les zones d'ombres qui demeurent dans la compréhension de la pathologie ou de son évolution, et d'améliorer la qualité de vie du patient en étudiant, résolvant ou accompagnant les symptômes habituels de la maladie, visibles comme invisibles.

Finalement, à l'image de la maladie et de sa prise en charge, la recherche clinique sur la SEP est aussi multidimensionnelle et multifactorielle. Si l'aspect médicamenteux est presque exclusivement pris en charge par les laboratoires industriels, les structures académiques ont le monopole sur les études explorant les symptômes et les biomarqueurs. Nous pouvons aussi constater une forte implication de certaines entités, comme l'OFSEP et l'ARSEP, dans la création de protocole académique, et dans les missions de veille épidémiologique. Avec les recommandations de l'OFSEP, nous avons même pu constater que certains éléments aidant à la recherche étaient adoptés en soin courant dans certains centres investigateurs.

Limites

Si ce travail se veut le plus exhaustif possible, il est néanmoins nécessaire de souligner qu'il ne se base que sur une source principale pour le répertoire des données, et cela à une date fixée.

Cela s'explique : ClinicalTrials.gov est le principal site prévu à cet effet, et bien que sa complétion ne soit pas obligatoire, elle n'en reste pas moins fortement recommandée et reste, de ce fait, un reflet plus que « viable » de la réalité.

La date fixée au 15 avril 2023 a permis de réaliser un export de la page d'accueil du site et de pouvoir ainsi consulter une liste fixe de projets pour la rédaction de la deuxième et de la troisième partie. Il est donc possible que de nouveaux essais soient enregistrés entre cette date et la fin 2023, et soient donc absents de ce manuscrit.

Néanmoins, l'objectif principal de cette thèse étant de présenter la large diversité des projets de recherche clinique sur la SEP en France, les différents angles d'attaque des 95 études précédemment exposées répondent efficacement à cette problématique.

Enfin, l'ensemble de relevés, calculs et statistiques ayant été réalisés seul, la possibilité d'erreurs n'est pas exclue. Toutefois, celles-ci seront mineures, et ne devraient pas être préjudiciables à la véracité du propos développé dans le corps de la thèse.

Certaines divergences dans la classification observationnelle ou interventionnelle existent entre cette thèse et ClinicalTrials.gov. Cela s'explique par la différence de définition du terme « interventionnel » des protocoles qui existe entre la France et les Etats-Unis. J'ai donc essayé de recatégoriser les essais en fonction de leur typologie française.

Ouverture

Nous avons donc pu constater, à travers ces 95 protocoles, la diversité des études de recherche clinique sur la SEP en cours lors de l'année 2023, en France. Néanmoins, il serait faux de penser que les travaux permettant d'améliorer la prise en charge, la qualité de vie des patients, et l'efficacité de l'investigation des soignants se limitent uniquement à ceux-ci.

Par exemple, nous pouvons citer les études GADO-QSM ou CS-QSM, qui ne sont pas spécifiques à la pathologie, mais qui ont pour objectif d'optimiser l'utilisation du signal QSM pour le soin, le diagnostic et le suivi des patients atteints de maladies neurologiques. De même pour l'essai RESONANCE qui se penche sur la récupération post-névrite optique, qu'elle soit liée ou non à la SEP. Les conclusions de ces travaux seront aussi les bases de futures connaissances sur la maladie. De même pour les projets dont les données sont intimement reliées à la pathologie, à l'image de la cohorte de suivi des cas de SRI.



Il existe aussi en France, une plus grande diversité d'acteurs impliqués dans la recherche clinique, à différentes échelles, qui n'ont pas été évoqués. Par exemple : FCRIN4MS, qui a pour volonté d'animer un réseau de spécialistes de la recherche clinique sur la SEP et de coordonner la réalisation de protocoles académiques et industriels d'intérêts.

Finalement, 2023 n'est qu'une page dans l'histoire de la recherche clinique sur la SEP. 2024 verra des conclusions apportées aux questions d'une partie des études présentées ici, et de nouveaux projets qui pourront être lancés. Il ne fait pas de doute que ces derniers seront aussi variés et prometteurs que ceux conclus. Il ne faut pas oublier que les conclusions des études actuelles permettront d'en proposer de nouvelles dans les années à venir. Les essais cliniques d'aujourd'hui étant les prémices de la recherche de demain, nous pouvons nous permettre d'être optimistes quant à la prise en charge et à l'accompagnement des patients atteints de SEP, ainsi qu'à la compréhension de cette pathologie complexe.



Bibliographie/Sitographie

1. Poser CM. The dissemination of multiple sclerosis: A Viking saga? A historical essay. *Ann Neurol*. 1994;36(S2):S231-S243. doi:10.1002/ana.410360810
2. Holmøy T. A Norse contribution to the history of neurological diseases. *Eur Neurol*. 2006;55(1):57-58. doi:10.1159/000091431
3. Repovic P. Management of Multiple Sclerosis Relapses. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019;25(3):655. doi:10.1212/CON.0000000000000739
4. Plant GT. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2008;21(1):16. doi:10.1097/WCO.0b013e3282f419ca
5. Murray J. The Saint, the King's Grandson, the Poet, and the Victorian Writer: Instances of MS When the Disease Did Not Have a Name. *Int J MS Care*. 2001;3(2):4-18. doi:10.7224/1537-2073-3.2.4
6. Landtblom AM, Fazio P, Fredrikson S, Granieri E. The first case history of multiple sclerosis: Augustus d'Esté (1794-1848). *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2010;31(1):29-33. doi:10.1007/s10072-009-0161-4
7. KERSCHEN P. La sclérose en plaques: aperçu historique. *Sclérose En Plaques Aperçu Hist*. 2010;14(2):54-58.
8. Stys PK, Tsutsui S. Recent advances in understanding multiple sclerosis. *F1000Research*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-2100. doi:10.12688/f1000research.20906.1
9. Whitaker J, McFarland H, Rudge P, Reingold S. Outcomes assessment in multiple sclerosis clinical trials: a critical analysis. *Mult Scler J*. 1995;1(1):37-47. doi:10.1177/135245859500100107
10. Clinical Trials in MS | National Multiple Sclerosis Society. Accessed January 11, 2023. <https://www.nationalmssociety.org/Research/Research-News-Progress/Clinical-Trials-in-MS>
11. Home - ClinicalTrials.gov. Accessed January 11, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>
12. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol*. 2019;26(1):27-40. doi:10.1111/ene.13819
13. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172(1):3-13. doi:10.1016/j.neurol.2015.10.006
14. Fromont A, Binquet C, Clerc L, Moreau T. Épidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165(8):671-675. doi:10.1016/j.neurol.2009.04.003



15. Tintoré M, Arrambide G. Early onset multiple sclerosis: The role of gender. *J Neurol Sci.* 2009;286(1):31-34. doi:10.1016/j.jns.2009.07.016
16. Magy L. La sclérose en plaques. *Actual Pharm Hosp.* 2009;5(19):14-19. doi:10.1016/S1769-7344(09)70013-7
17. Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7(3):268-277. doi:10.1016/S1474-4422(08)70042-5
18. Oksenberg JR, Hauser SL. Genetics of multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 2005;23(1):61-75. doi:10.1016/j.ncl.2004.09.006
19. Baranzini SE, Oksenberg JR. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. *Trends Genet.* 2017;33(12):960-970. doi:10.1016/j.tig.2017.09.004
20. Chao MJ, Barnardo MCNM, Lincoln MR, et al. HLA class I alleles tag HLA-DRB1*1501 haplotypes for differential risk in multiple sclerosis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci.* 2008;105(35):13069-13074. doi:10.1073/pnas.0801042105
21. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A387-A394. doi:10.1016/j.autrev.2009.11.010
22. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2013;13(sup2):3-9. doi:10.1586/14737175.2013.865866
23. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;14:35-45. doi:10.1016/j.msard.2017.03.014
24. Ramagopalan SV, Lee JD, Yee IM, et al. Association of smoking with risk of multiple sclerosis: a population-based study. *J Neurol.* 2013;260(7):1778-1781. doi:10.1007/s00415-013-6873-7
25. Pakpoor J, Disanto G, Gerber JE, et al. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis. *Mult Scler J.* 2013;19(2):162-166. doi:10.1177/1352458512449682
26. Multiple sclerosis: the environment and causation : Current Opinion in Neurology. Accessed January 18, 2023. https://journals.lww.com/co-neurology/Abstract/2007/06000/Multiple_sclerosis__the_environment_and_causation.4.aspx
27. Ben-Ami Shor D, Harel M, Eliakim R, Shoenfeld Y. The Hygiene Theory Harnessing Helminths and Their Ova to Treat Autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(2):211-216. doi:10.1007/s12016-012-8352-9
28. Abbaszadeh S, Tabary M, Aryannejad A, et al. Air pollution and multiple sclerosis: a comprehensive review. *Neurol Sci.* 2021;42(10):4063-4072. doi:10.1007/s10072-021-05508-4



29. Socioeconomic status and multiple sclerosis outcome | Nature Reviews Neurology. Accessed January 18, 2023. <https://www.nature.com/articles/s41582-020-0329-3>
30. Schwarz S, Leweling H. Multiple sclerosis and nutrition. *Mult Scler J*. 2005;11(1):24-32. doi:10.1191/1352458505ms1119oa
31. Bhargava P, Mowry EM. Gut Microbiome and Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(10):492. doi:10.1007/s11910-014-0492-2
32. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude | Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. Accessed January 18, 2023. <https://jnnp.bmj.com/content/84/4/427.short>
33. Siokas V, Katsiardanis K, Aloizou AM, et al. Impact of Body Mass Index on the Age of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Onset: A Retrospective Study. *Neurol Int*. 2021;13(4):517-526. doi:10.3390/neurolint13040051
34. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1999;354(1390):1649-1673. doi:10.1098/rstb.1999.0510
35. Barnett MW, Larkman PM. The action potential. *Pract Neurol*. 2007;7(3):192-197.
36. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol*. 2007;8(9):913-919. doi:10.1038/ni1507
37. Rammohan KW. Axonal injury in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2003;3(3):231-237. doi:10.1007/s11910-003-0083-0
38. Bogie JFJ, Stinissen P, Hendriks JJA. Macrophage subsets and microglia in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2014;128(2):191-213. doi:10.1007/s00401-014-1310-2
39. Rodriguez M, Scheithauer B. Ultrastructure of multiple sclerosis. *Ultrastruct Pathol*. 1994;18(1-2):3-13. doi:10.3109/01913129409016267
40. Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation - PubMed. Accessed February 7, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17498052/>
41. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol*. 2016;15(2):198-209. doi:10.1016/S1474-4422(15)00334-8
42. Colombo M, Dono M, Gazzola P, et al. Accumulation of clonally related B lymphocytes in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2000;164(5):2782-2789. doi:10.4049/jimmunol.164.5.2782
43. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(3):a028936. doi:10.1101/cshperspect.a028936



44. Steinman L. Multiple sclerosis: a two-stage disease. *Nat Immunol.* 2001;2(9):762-764. doi:10.1038/ni0901-762
45. Reynolds R, Roncaroli F, Nicholas R, Radotra B, Gveric D, Howell O. The neuropathological basis of clinical progression in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol (Berl).* 2011;122(2):155-170. doi:10.1007/s00401-011-0840-0
46. Niino M, Miyazaki Y. [Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis]. *Brain Nerve Shinkei Kenkyu No Shinpo.* 2021;73(5):442-449. doi:10.11477/mf.1416201784
47. Manchery N, Henry JD, Swayne A, Beer R, Blum S, Nangle MR. Cognitive function and oral health in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Oral Investig.* 2022;26(3):2899-2907. doi:10.1007/s00784-021-04272-1
48. Killestein J, Den Drijver BF, Van der Graaff WL, Uitdehaag BM, Polman CH, Van Lier RA. Intracellular cytokine profile in T-cell subsets of multiple sclerosis patients: different features in primary progressive disease. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2001;7(3):145-150. doi:10.1177/135245850100700302
49. Paz Soldán MM, Novotna M, Abou Zeid N, et al. Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2015;84(1):81-88. doi:10.1212/WNL.0000000000001094
50. Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol.* 2014;72 Suppl 1:1-5. doi:10.1159/000367614
51. Rovaris M, Confavreux C, Furlan R, Kappos L, Comi G, Filippi M. Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenges. *Lancet Neurol.* 2006;5(4):343-354. doi:10.1016/S1474-4422(06)70410-0
52. Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2005;16(5):315-320. doi:10.1097/01.icu.0000179804.49842.e2
53. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis - PubMed. Accessed February 7, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28539814/>
54. Costello F. Vision Disturbances in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2016;36(2):185-195. doi:10.1055/s-0036-1579692
55. Scott TF, Bhagavatula K, Snyder PJ, Chieffe C. Transverse myelitis. Comparison with spinal cord presentations of multiple sclerosis. *Neurology.* 1998;50(2):429-433. doi:10.1212/wnl.50.2.429
56. Stenager E, Knudsen L, Jensen K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Ital J Neurol Sci.* 1995;16(9):629-632. doi:10.1007/BF02230913
57. Transverse myelitis--a review of the presentation, diagnosis, and initial management - PubMed. Accessed February 8, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24099672/>



58. Berman M, Feldman S, Alter M, Zilber N, Kahana E. Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology*. 1981;31(8):966-971. doi:10.1212/wnl.31.8.966
59. Anlar O, Tombul T, Kisli M. Peripheral sensory and motor abnormalities in patients with multiple sclerosis. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2003;43(6):349-351.
60. Sosnoff JJ, Socie MJ, Boes MK, et al. Mobility, balance and falls in persons with multiple sclerosis. *PloS One*. 2011;6(11):e28021. doi:10.1371/journal.pone.0028021
61. Larocca NG. Impact of walking impairment in multiple sclerosis: perspectives of patients and care partners. *The Patient*. 2011;4(3):189-201. doi:10.2165/11591150-000000000-00000
62. Parmar K, Stadelmann C, Rocca MA, et al. The role of the cerebellum in multiple sclerosis-150 years after Charcot. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;89:85-98. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.02.012
63. Hashemi SR, Mohseni Salehi SS, Erdogmus D, Prabhu SP, Warfield SK, Gholipour A. Asymmetric Loss Functions and Deep Densely-Connected Networks for Highly-Imbalanced Medical Image Segmentation: Application to Multiple Sclerosis Lesion Detection. *IEEE Access*. 2019;7:1721-1735. doi:10.1109/ACCESS.2018.2886371
64. Amarenco G, Kerdraon J, Denys P. [Bladder and sphincter disorders in multiple sclerosis. Clinical, urodynamic and neurophysiological study of 225 cases]. *Rev Neurol (Paris)*. 1995;151(12):722-730.
65. Miller H, Simpson CA, Yeates WK. Bladder Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Br Med J*. 1965;1(5445):1265-1269.
66. Winge K, Rasmussen D, Werdelin L. Constipation in neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(1):13-19. doi:10.1136/jnnp.74.1.13
67. DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, Bowel and Sexual Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Drugs*. 2003;63(2):153-166. doi:10.2165/00003495-200363020-00003
68. Lew-Starowicz M, Rola R. Prevalence of Sexual Dysfunctions Among Women with Multiple Sclerosis. *Sex Disabil*. 2013;31(2):141-153. doi:10.1007/s11195-013-9293-9
69. Barak Y, Achiron A, Elizur A, Gabbay U, Noy S, Sarova-Pinhas I. Sexual dysfunction in relapsing-remitting multiple sclerosis: magnetic resonance imaging, clinical, and psychological correlates. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 1996;21(4):255-258.
70. Weiland TJ, Jelinek GA, Marck CH, et al. Clinically significant fatigue: prevalence and associated factors in an international sample of adults with multiple sclerosis recruited via the internet. *PloS One*. 2015;10(2):e0115541. doi:10.1371/journal.pone.0115541
71. Mollaoğlu M, Ustün E. Fatigue in multiple sclerosis patients. *J Clin Nurs*. 2009;18(9):1231-1238. doi:10.1111/j.1365-2702.2008.02733.x

72. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 1994;21(1):9-14.
73. Bergamaschi R, Romani A, Versino M, Poli R, Cosi V. Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Funct Neurol*. 1997;12(5):247-251.
74. Freal JE, Kraft GH, Coryell JK. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 1984;65(3):135-138.
75. Archibald CJ, McGrath PJ, Ritvo PG, et al. Pain prevalence, severity and impact in a clinic sample of multiple sclerosis patients. *Pain*. 1994;58(1):89-93. doi:10.1016/0304-3959(94)90188-0
76. O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain*. 2008;137(1):96-111. doi:10.1016/j.pain.2007.08.024
77. Martinelli Boneschi F, Colombo B, Annovazzi P, et al. Lifetime and actual prevalence of pain and headache in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2008;14(4):514-521. doi:10.1177/1352458507085551
78. Truini A, Galeotti F, La Cesa S, et al. Mechanisms of pain in multiple sclerosis: a combined clinical and neurophysiological study. *Pain*. 2012;153(10):2048-2054. doi:10.1016/j.pain.2012.05.024
79. Freiha J, Riachi N, Chalah MA, Zoghaib R, Ayache SS, Ahdab R. Paroxysmal Symptoms in Multiple Sclerosis-A Review of the Literature. *J Clin Med*. 2020;9(10):3100. doi:10.3390/jcm9103100
80. Ferraro D, Plantone D, Morselli F, et al. Systematic assessment and characterization of chronic pain in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2018;39(3):445-453. doi:10.1007/s10072-017-3217-x
81. Cruccu G, Biasiotta A, Di Rezze S, et al. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. *Pain*. 2009;143(3):186-191. doi:10.1016/j.pain.2008.12.026
82. Moulin DE, Foley KM, Ebers GC. Pain syndromes in multiple sclerosis. *Neurology*. 1988;38(12):1830-1834. doi:10.1212/wnl.38.12.1830
83. Kister I, Caminero AB, Monteith TS, et al. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain*. 2010;11(5):417-425. doi:10.1007/s10194-010-0237-9
84. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, et al. Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2013;154(5):632-642. doi:10.1016/j.pain.2012.12.002
85. Sandyk R, Awerbuch GI. The co-occurrence of multiple sclerosis and migraine headache: the serotonergic link. *Int J Neurosci*. 1994;76(3-4):249-257. doi:10.3109/00207459408986007

86. Medeiros Junior WLG de, Demore CC, Mazaro LP, et al. Urinary tract infection in patients with multiple sclerosis: An overview. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102462. doi:10.1016/j.msard.2020.102462
87. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol*. 2003;16(3):283-288. doi:10.1097/01.wco.0000073928.19076.84
88. Højsgaard Chow H, Schreiber K, Magyari M, et al. Progressive multiple sclerosis, cognitive function, and quality of life. *Brain Behav*. 2018;8(2):e00875. doi:10.1002/brb3.875
89. Meca-Lallana V, Gascón-Giménez F, Ginestal-López RC, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: diagnosis and monitoring. *Neurol Sci*. 2021;42(12):5183-5193. doi:10.1007/s10072-021-05165-7
90. Trenova AG, Slavov GS, Manova MG, Aksentieva JB, Miteva LD, Stanilova SA. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. *Folia Med (Plovdiv)*. 2016;58(3):157-163. doi:10.1515/folmed-2016-0029
91. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(12):1139-1151. doi:10.1016/S1474-4422(08)70259-X
92. Silveira C, Guedes R, Maia D, Curral R, Coelho R. Neuropsychiatric Symptoms of Multiple Sclerosis: State of the Art. *Psychiatry Investig*. 2019;16(12):877-888. doi:10.30773/pi.2019.0106
93. Pham T, Jetté N, Bulloch AGM, Burton JM, Wiebe S, Patten SB. The prevalence of anxiety and associated factors in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;19:35-39. doi:10.1016/j.msard.2017.11.003
94. Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2007;13(1):67-72. doi:10.1177/1352458506071161
95. Feinstein A, O'Connor P, Gray T, Feinstein K. The effects of anxiety on psychiatric morbidity in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 1999;5(5):323-326. doi:10.1177/135245859900500504
96. Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs*. 2018;32(2):117-133. doi:10.1007/s40263-018-0489-5
97. Pompili M, Forte A, Palermo M, et al. Suicide risk in multiple sclerosis: a systematic review of current literature. *J Psychosom Res*. 2012;73(6):411-417. doi:10.1016/j.jpsychores.2012.09.011
98. Lewis VM, Williams K, KoKo C, Woolmore J, Jones C, Powell T. Disability, depression and suicide ideation in people with multiple sclerosis. *J Affect Disord*. 2017;208:662-669. doi:10.1016/j.jad.2016.08.038



99. Sabe M, Sentissi O. Psychotic symptoms prior or concomitant to diagnosis of multiple sclerosis: a systematic review of case reports and case series. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2022;26(3):287-293. doi:10.1080/13651501.2021.1973506
100. Bombardier CH, Blake KD, Ehde DM, Gibbons LE, Moore D, Kraft GH. Alcohol and drug abuse among persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2004;10(1):35-40. doi:10.1191/1352458504ms989oa
101. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-127. doi:10.1002/ana.1032
102. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2
103. Serai SD. Basics of magnetic resonance imaging and quantitative parameters T1, T2, T2*, T1rho and diffusion-weighted imaging. *Pediatr Radiol.* 2022;52(2):217-227. doi:10.1007/s00247-021-05042-7
104. Miller DH, Barkhof F, Nauta JJ. Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* 1993;116 (Pt 5):1077-1094. doi:10.1093/brain/116.5.1077
105. George IC, Sati P, Absinta M, et al. Clinical 3-tesla FLAIR* MRI improves diagnostic accuracy in multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2016;22(12):1578-1586. doi:10.1177/1352458515624975
106. Bagnato F, Jeffries N, Richert ND, et al. Evolution of T1 black holes in patients with multiple sclerosis imaged monthly for 4 years. *Brain J Neurol.* 2003;126(Pt 8):1782-1789. doi:10.1093/brain/awg182
107. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol.* 2005;4(5):281-288. doi:10.1016/S1474-4422(05)70071-5
108. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology.* 2009;72(9):800-805. doi:10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a
109. Recommandations Sclérose en plaques. VIDAL. Accessed February 26, 2023. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/sclerose-en-plaques-2712.html>
110. Barnes MP, Bateman DE, Cleland PG, et al. Intravenous methylprednisolone for multiple sclerosis in relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1985;48(2):157-159.
111. Ramo-Tello C, Grau-López L, Tintoré M, et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2014;20(6):717-725. doi:10.1177/1352458513508835



112. Trebst C, Reising A, Kielstein JT, Hafer C, Stangel M. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood Purif.* 2009;28(2):108-115. doi:10.1159/000224630
113. Filipi M, Jack S. Interferons in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Int J MS Care.* 2020;22(4):165-172. doi:10.7224/1537-2073.2018-063
114. Jakimovski D, Kolb C, Ramanathan M, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Interferon β for Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(11):a032003. doi:10.1101/cshperspect.a032003
115. Wynn DR. Enduring Clinical Value of Copaxone® (Glatiramer Acetate) in Multiple Sclerosis after 20 Years of Use. *Mult Scler Int.* 2019;2019:7151685. doi:10.1155/2019/7151685
116. Markham A. Ponesimod: First Approval. *Drugs.* 2021;81(8):957-962. doi:10.1007/s40265-021-01523-z
117. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2017;23(2):253-265. doi:10.1177/1352458516649037
118. Major EO, Yousry TA, Clifford DB. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: a decade of lessons learned. *Lancet Neurol.* 2018;17(5):467-480. doi:10.1016/S1474-4422(18)30040-1
119. Scott LJ. Teriflunomide: A Review in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Drugs.* 2019;79(8):875-886. doi:10.1007/s40265-019-01135-8
120. Immovilli P, Rota E, Morelli N, Guidetti D. Two-year follow-up during fingolimod treatment in a pediatric multiple sclerosis patient still active on first-line treatment. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2021;42(Suppl 1):15-18. doi:10.1007/s10072-021-05058-9
121. Wu X, Xue T, Wang Z, et al. Different Doses of Fingolimod in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 2021;12:621856. doi:10.3389/fphar.2021.621856
122. Morrow SA, Clift F, Devonshire V, et al. Use of natalizumab in persons with multiple sclerosis: 2022 update. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;65:103995. doi:10.1016/j.msard.2022.103995
123. Kang C, Blair HA. Ofatumumab: A Review in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Drugs.* 2022;82(1):55-62. doi:10.1007/s40265-021-01650-7
124. Lamb YN. Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *Drugs.* 2022;82(3):323-334. doi:10.1007/s40265-022-01672-9



125. Habek M, Drulovic J, Brecl Jakob G, et al. Treatment with Cladribine Tablets Beyond Year 4: A Position Statement by Southeast European Multiple Sclerosis Centers. *Neurol Ther.* 2022;12(1):25-37. doi:10.1007/s40120-022-00422-z
126. Rafiee Zadeh A, Askari M, Azadani NN, et al. Mechanism and adverse effects of multiple sclerosis drugs: a review article. Part 1. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2019;11(4):95-104.
127. Evan JR, Bozkurt SB, Thomas NC, Bagnato F. Alemtuzumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(3):323-334. doi:10.1080/14712598.2018.1425388
128. Freedman MS, Selchen D, Prat A, Giacomini PS. Managing Multiple Sclerosis: Treatment Initiation, Modification, and Sequencing. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* 2018;45(5):489-503. doi:10.1017/cjn.2018.17
129. Yamout BI, El-Ayoubi NK, Nicolas J, El Kouzi Y, Khoury SJ, Zeineddine MM. Safety and Efficacy of Rituximab in Multiple Sclerosis: A Retrospective Observational Study. *J Immunol Res.* 2018;2018:9084759. doi:10.1155/2018/9084759
130. Keramat Kar M, Whitehead L, Smith CM. Characteristics and correlates of coping with multiple sclerosis: a systematic review. *Disabil Rehabil.* 2019;41(3):250-264. doi:10.1080/09638288.2017.1387295
131. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;14:58. doi:10.1186/1471-2377-14-58
132. Barkhof F. MRI in multiple sclerosis: correlation with expanded disability status scale (EDSS). *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 1999;5(4):283-286. doi:10.1177/135245859900500415
133. Kheder A, Nair KPS. Spasticity: pathophysiology, evaluation and management. *Pract Neurol.* 2012;12(5):289-298. doi:10.1136/practneurol-2011-000155
134. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2009;373(9665):732-738. doi:10.1016/S0140-6736(09)60442-6
135. Donzé C. Update on rehabilitation in multiple sclerosis. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2015;44(4 Pt 2):e169-176. doi:10.1016/j.lpm.2014.10.019
136. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV, Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group of the German Multiple Sclerosis Society. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol.* 2006;56(2):78-105. doi:10.1159/000095699



137. Eye disorders in patients with multiple sclerosis: natural history and management - PMC. Accessed February 26, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3000766/>
138. Gallien P, Nicolas B, Robineau S, Pétrilli S, Houedakor J, Durufle A. Physical training and multiple sclerosis. *Ann Readaptation Med Phys Rev Sci Soc Francaise Reeduction Fonct Readaptation Med Phys.* 2007;50(6):373-376, 369-372. doi:10.1016/j.annrmp.2007.04.004
139. Asano M, Finlayson ML. Meta-analysis of three different types of fatigue management interventions for people with multiple sclerosis: exercise, education, and medication. *Mult Scler Int.* 2014;2014:798285. doi:10.1155/2014/798285
140. Oliver D. The assessment and management of pain in neurological disease. *Br J Neurosci Nurs.* 2010;6(2):70-72. doi:10.12968/bjnn.2010.6.2.70
141. Patti F, Leone C, D'Amico E. Treatment options of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2010;31(Suppl 2):S265-269. doi:10.1007/s10072-010-0438-7
142. Llorca PM, Samalin L. Drug Management of Psychiatric Co-morbidity in Multiple Sclerosis. In: Brochet B, ed. *Neuropsychiatric Symptoms of Inflammatory Demyelinating Diseases.* Neuropsychiatric Symptoms of Neurological Disease. Springer International Publishing; 2015:95-103. doi:10.1007/978-3-319-18464-7_8
143. McKay KA, Tremlett H, Fisk JD, et al. Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. *Neurology.* 2018;90(15):e1316-e1323. doi:10.1212/WNL.0000000000005302
144. Crofford LJ, Nyhoff LE, Sheehan JH, Kendall PL. The role of Bruton's tyrosine kinase in autoimmunity and implications for therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(7):763-773. doi:10.1586/1744666X.2016.1152888
145. Lipsky A, Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;2020(1):336-345. doi:10.1182/hematology.2020000118
146. Martin E, Aigrot MS, Grenningloh R, et al. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition Promotes Myelin Repair. *Brain Plast Amst Neth.* 2020;5(2):123-133. doi:10.3233/BPL-200100
147. Reich DS, Arnold DL, Vermersch P, et al. Safety and efficacy of tolebrutinib, an oral brain-penetrant BTK inhibitor, in relapsing multiple sclerosis: a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(9):729-738. doi:10.1016/S1474-4422(21)00237-4
148. Dubreuil P, Letard S, Ciufolini M, et al. Masitinib (AB1010), a Potent and Selective Tyrosine Kinase Inhibitor Targeting KIT. *PLoS ONE.* 2009;4(9):e7258. doi:10.1371/journal.pone.0007258



149. Laforgia M, Marech I, Nardulli P, Calabrò C, Gadaleta CD, Ranieri G. An evaluation of masitinib for treating systemic mastocytosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(13):1539-1550. doi:10.1080/14656566.2019.1645121
150. Vermersch P, Benrabah R, Schmidt N, et al. Masitinib treatment in patients with progressive multiple sclerosis: a randomized pilot study. *BMC Neurol.* 2012;12:36. doi:10.1186/1471-2377-12-36
151. Scott LJ. Siponimod: A Review in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2020;34(11):1191-1200. doi:10.1007/s40263-020-00771-z
152. Vial G, Gensous N, Duffau P. L'axe CD40-CD40L : implications actuelles et futures en immunologie clinique. *Rev Médecine Interne.* 2021;42(10):722-728. doi:10.1016/j.revmed.2021.02.005
153. Aarts SABM, Seijkens TTP, van Dorst KJF, Dijkstra CD, Kooij G, Lutgens E. The CD40-CD40L Dyad in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2017;8:1791. doi:10.3389/fimmu.2017.01791
154. Chitnis T. The role of testosterone in MS risk and course. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2018;24(1):36-41. doi:10.1177/1352458517737395
155. Schumacher M, Ghoumari A, Mattern C, Bougnères P, Traiffort E. Testosterone and Myelin Regeneration in the Central Nervous System. *Androg Clin Res Ther.* 2021;2(1):231-251. doi:10.1089/andro.2021.0023
156. Zelic M, Pontarelli F, Woodworth L, et al. RIPK1 activation mediates neuroinflammation and disease progression in multiple sclerosis. *Cell Rep.* 2021;35(6):109112. doi:10.1016/j.celrep.2021.109112
157. Benkert P, Meier S, Schaedelin S, et al. Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: a retrospective modelling and validation study. *Lancet Neurol.* 2022;21(3):246-257. doi:10.1016/S1474-4422(22)00009-6
158. De Sèze M. Neurostimulation tibiale postérieure. *Rev Neurol (Paris).* 2021;177:S133. doi:10.1016/j.neurol.2021.02.005
159. Amarenco G, de Sèze M, Ruffion A, Sheikh Ismael S. Clinical and urodynamic evaluations of urinary disorders in multiple sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2014;57(5):277-287. doi:10.1016/j.rehab.2014.05.006
160. Tulen JHM, Moleman P, van Steenis HG, Boomsma F. Characterization of stress reactions to the Stroop Color Word Test. *Pharmacol Biochem Behav.* 1989;32(1):9-15. doi:10.1016/0091-3057(89)90204-9
161. Christensen P, Olsen N, Krogh K, Bacher T, Laurberg S. Scintigraphic assessment of retrograde colonic washout in fecal incontinence and constipation. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(1):68-76. doi:10.1007/s10350-004-6498-0



162. Carbone L, Di Girolamo R, Conforti A, et al. Ovarian reserve in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Published online April 5, 2023. doi:10.1002/ijgo.14757
163. Twomey R, Aboodarda SJ, Kruger R, Culos-Reed SN, Temesi J, Millet GY. Neuromuscular fatigue during exercise: Methodological considerations, etiology and potential role in chronic fatigue. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 2017;47(2):95-110. doi:10.1016/j.neucli.2017.03.002
164. Balbolia S, Barry C, Hassler C, Falissard B. *Evaluation de l'efficacité et de La Sécurité de La Cryothérapie Du Corps Entier à Visée Thérapeutique.*; 2019. doi:10.13140/RG.2.2.27563.46887
165. De Moura M, Lenne B, Honoré J, Kwiatkowski A, Hautecoeur P, Sequeira H. Reconnaissance des émotions dans la sclérose en plaques. Une approche neurocomportementale. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172:A93-A94. doi:10.1016/j.neurol.2016.01.226
166. Baschieri D, Gaspari M, Zini F. A Planning-Based Serious Game for Cognitive Rehabilitation in Multiple Sclerosis. In: *Proceedings of the 4th EAI International Conference on Smart Objects and Technologies for Social Good*. Goodtechs '18. Association for Computing Machinery; 2018:214-219. doi:10.1145/3284869.3284916
167. Ernst A. Autobiographical memory and future thinking impairments in multiple sclerosis: Cognitive and neural mechanisms, functional impact and rehabilitation. *Ann Phys Rehabil Med*. 2020;63(2):159-166. doi:10.1016/j.rehab.2019.06.006
168. Crone C, Nielsen J, Petersen N, Ballegaard M, Hultborn H. Disynaptic reciprocal inhibition of ankle extensors in spastic patients. *Brain*. 1994;117(5):1161-1168. doi:10.1093/brain/117.5.1161
169. Kaminsky AL. Sclérose en Plaques: les traitements de fond peuvent-ils être arrêtés après 50 ans en cas de forme inactive de la maladie? Published online November 23, 2018. Thesis Number:2018LORR1083. URL:<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932415/document>
170. Larrazabal AJ, García Cena CE, Martínez CE. Video-oculography eye tracking towards clinical applications: A review. *Comput Biol Med*. 2019;108:57-66. doi:10.1016/j.compbiomed.2019.03.025
171. Hümmert MW, Wurster U, Bönig L, et al. Investigation of Oligoclonal IgG Bands in Tear Fluid of Multiple Sclerosis Patients. *Front Immunol*. 2019;10:1110. doi:10.3389/fimmu.2019.01110
172. Peerlings D, Mimpfen M, Damoiseaux J. The IL-2 - IL-2 receptor pathway: Key to understanding multiple sclerosis. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100123. doi:10.1016/j.jtauto.2021.100123
173. Jagot F, Davoust N. Les microARN - Nouveaux acteurs dans la physiopathologie de la sclérose en plaques. *médecine/sciences*. 2017;33(6-7):620-628. doi:10.1051/medsci/20173306019



174. Saranathan M, Tourdias T, Bayram E, Ghanouni P, Rutt BK. Optimization of white-matter-nulled magnetization prepared rapid gradient echo (MP-RAGE) imaging. *Magn Reson Med*. 2015;73(5):1786-1794. doi:10.1002/mrm.25298
175. Obberghen É van. Application d'une nouvelle technique d'IRM (Transfert d'Aimantation inhomogène - ihMT) à la sclérose en plaques. Published online October 6, 2017:53.
176. Langkammer C, Liu T, Khalil M, et al. Quantitative Susceptibility Mapping in Multiple Sclerosis. *Radiology*. 2013;267(2):551-559. doi:10.1148/radiol.12120707
177. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, et al. Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019;76(12). doi:10.1001/jamaneurol.2019.2478
178. Sati P. The central vein sign on MRI.
179. Chard D, Trip SA. Resolving the clinico-radiological paradox in multiple sclerosis. *F1000Research*. 2017;6:1828. doi:10.12688/f1000research.11932.1
180. Le Thuc O. *Rôle de l'inflammation Hypothalamique Dans Les Dérégulations de La Balance Énergétique*. These de doctorat. Nice; 2015. Accessed September 23, 2023. <https://www.theses.fr/2015NICE4122>
181. Gauthier A, Viel S, Perret M, et al. Comparison of SimoaTM and EllaTM to assess serum neurofilament-light chain in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(5):1141-1150. doi:10.1002/acn3.51355
182. University of California SFMET, Cree BAC, Hollenbach JA, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2019;85(5):653-666. doi:10.1002/ana.25463
183. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):732-741. doi:10.1016/j.biopsych.2008.11.029
184. Kowalczyk M, Szemraj J, Bliźniewska K, et al. An immune gate of depression - Early neuroimmune development in the formation of the underlying depressive disorder. *Pharmacol Rep PR*. 2019;71(6):1299-1307. doi:10.1016/j.pharep.2019.05.022
185. Yuan X qiu, Qiu G, Liu X jia, et al. Fluoxetine Promotes Remission in Acute Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in Rats. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19(4):201-208. doi:10.1159/000334095
186. Essais cliniques - Fondation Sclérose en plaques. Accessed November 23, 2023. <https://www.arsep.org/fr/366-essais-cliniques.html>



Résumé

La sclérose en plaques, ou SEP, est une maladie inflammatoire démyélinisante auto-immune touchant trois femmes pour un homme et dont la prévalence augmente en remontant l'axe Nord-Est. Elle est aussi considérée comme la première maladie invalidante du jeune adulte. La SEP se définit comme une pathologie multifactorielle et multidimensionnelle, avec des profils de progression différents entre chaque sujet.

En effet, elle impacte la vie du patient autant sur le plan physique que physiologique et psychologique. L'ensemble des mécanismes en cause est tout autant complexe et varié, ainsi qu'encore mal compris. Ainsi, bien que la prise en charge ait grandement évolué ces dernières années, il reste encore de nombreux points à améliorer et de zones d'ombres à éclaircir.

Les 95 études en cours portant directement sur la SEP, et enregistrées sur ClinicalTrials.gov au 15 avril 2023 nous permettent de dresser un portrait réaliste et représentatif de la recherche clinique sur cette pathologie en France au cours de cette même année. Nous retrouvons une variété de projets très différents que ce soit avec une approche interventionnelle comme observationnelle : produits de santé, étude et résolution des symptômes, exploration de biomarqueurs, registres ainsi que suivis épidémiologiques. Ainsi, chacun de ces projets représente une facette de la recherche clinique et répond à un enjeu propre posé par la SEP. Certains ont aussi permis de voir émerger des associations et entités uniquement dédiées à la recherche sur cette maladie, à l'image de la fondation EDMUS.

Ces protocoles sont aussi bien portés par des laboratoires industriels que des promoteurs académiques, et les structures investigatrices sont réparties sur l'ensemble du territoire français.

Mots clefs : Sclérose en plaques – Recherche clinique – ClinicalTrials.gov – Innovation thérapeutique – Symptômes – Biomarqueurs – Epidémiologie



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :