

LE POINT SUR

la sclérose en plaques et maladies apparentées en 2024

Seulement 4 ans depuis la dernière édition ! Mais tellement nécessaire de la réactualiser, car tant de changements sont survenus !

Le livre paru en 2020 fut un succès avec ses atouts novateurs : tout d'abord, de nombreux auteurs issus de toute la France, ensuite une audience élargie aux personnes atteintes de SEP, à leur entourage mais aussi aux professionnels en formation (étudiants en médecine, chercheurs, kinésithérapeutes, psychologues...) et, enfin, un ouvrage à destination de la société civile (décideurs, journalistes...).

Dans un même élan, les forces vives impliquées dans la recherche et les soins de la maladie se sont rapprochées, écoutées, associées pour ce nouveau projet 2024 : fondations et société savante, spécialistes de la prise en soins, patients et aidants, partenaires privés. Plus de 70 auteurs, issus d'horizons différents et intervenant sur tout le territoire français, ont participé à la rédaction de cette nouvelle édition pour transmettre et expliquer les connaissances actuelles, témoigner d'un vécu, comprendre la SEP d'aujourd'hui et appréhender celle de demain.

La maladie est mieux comprise, et, avec les progrès scientifiques, elle est aussi mieux prise en charge, et pas seulement en ce qui concerne les traitements. Les patients vivent avec la SEP et les maladies apparentées au quotidien, avec une meilleure compréhension de leur pathologie et d'eux-mêmes, et cela est essentiel pour vivre mieux.

Dans cette nouvelle édition, les témoignages et les vidéos accompagnent les données scientifiques. Les équipes pluridisciplinaires se sont associées aux experts en neurosciences, aux patients et aux aidants pour parler de leur vécu.

Un immense merci à tous les participants à cet ouvrage. Leur enthousiasme exprime l'intense volonté de vaincre la SEP et les maladies apparentées et d'accompagner au mieux celles et ceux qui en sont atteints.

Thibault Moreau



ISBN : 978-2-915968-65-1

LE POINT SUR la sclérose en plaques et maladies apparentées en 2024



LE POINT SUR

la sclérose en plaques et maladies apparentées en 2024

Sous la direction
du Pr Thibault Moreau



LE POINT SUR
la sclérose en plaques
et maladies apparentées
en 2024

AVERTISSEMENT

L'information médicale est fréquemment actualisée en fonction de l'évolution des connaissances et des textes officiels qui émanent du ministère de la Santé. La mise à jour des informations sur les médicaments pour cette édition est arrêtée au 1^{er} mars 2024. Compte tenu de la rapidité de l'évolution des progrès scientifiques en matière de thérapie, la Fondation France Sclérose en Plaques, la Fondation EDMUS, la Société francophone de la sclérose en plaques et Edimark ne sauraient être tenus pour responsables des conséquences dommageables résultant d'une information erronée, obsolète ou non encore intégrée dans cette édition, ou d'une mauvaise compréhension de l'information par le lecteur. Il vous appartient de vérifier auprès de votre médecin ou de votre pharmacien, ou à la lecture du conditionnement, que votre état de santé permet la prise ou l'arrêt d'un médicament ou l'association de plusieurs médicaments. Les informations concernant les maladies et leur prise en charge, qui sont mentionnées dans le présent ouvrage, sont des informations générales ; elles ne constituent en aucun cas des diagnostics ou des prescriptions personnelles. Seule une relation clinique préalable avec un médecin peut permettre d'établir un diagnostic individuel et une conduite à tenir. En conséquence, malgré le soin apporté à la rédaction de cet ouvrage, la Fondation France Sclérose en Plaques, la Fondation EDMUS, la Société francophone de la sclérose en plaques et Edimark ne sauraient être tenus pour responsables des informations qui y sont ou n'y sont pas contenues, le lecteur restant seul responsable de son automédication.

© Copyright 2024 Fondation France Sclérose en Plaques, Fondation EDMUS, Société francophone de la sclérose en plaques.



Cet ouvrage est publié sous la seule responsabilité de ses auteurs et de son coordinateur.
Tous droits de reproduction, d'adaptation et de traduction par tous procédés réservés pour tous pays.

© Edimark SAS, 2024
19-21, rue Dumont d'Urville - CS 31836 - 75783 Paris cedex 16
ISBN : 978-2-915968-65-1

LE POINT SUR
la sclérose en plaques
et maladies apparentées
en 2024

Sous la direction
du Pr Thibault Moreau





Thibault Moreau

Seulement 4 ans depuis la dernière édition ! Mais tellement nécessaire de la réactualiser, car tant de changements sont survenus ! Le livre paru en 2020 fut un succès avec ses atouts novateurs : tout d'abord, de nombreux auteurs issus de toute la France, ensuite une audience élargie aux personnes atteintes de SEP, à leur entourage mais aussi aux professionnels en formation (étudiants en médecine, chercheurs, kinésithérapeutes, psychologues...) et, enfin, un ouvrage à destination de la société civile (décideurs, journalistes...).

Dans un même élan, les forces vives impliquées dans la recherche et les soins de la maladie se sont rapprochées, écoutées, associées pour ce nouveau projet 2024 : fondations et société savante, spécialistes de la prise en soins, patients et aidants, partenaires privés. Plus de 70 auteurs, issus d'horizons différents et intervenant sur tout le territoire français, ont participé à la rédaction de cette nouvelle édition pour transmettre et expliquer les connaissances actuelles, témoigner d'un vécu, comprendre la SEP d'aujourd'hui et appréhender celle de demain.

La maladie est mieux comprise, et, avec les progrès scientifiques, elle est aussi mieux prise en charge, et pas seulement en ce qui concerne les traitements. Les patients vivent avec la SEP et les maladies apparentées au quotidien, avec une meilleure compréhension de leur pathologie et d'eux-mêmes, et cela est essentiel pour vivre mieux.

Dans cette nouvelle édition, les témoignages et les vidéos accompagnent les données scientifiques. Les équipes pluridisciplinaires se sont associées aux experts en neurosciences, aux patients et aux aidants pour parler de leur vécu.

Un immense merci à tous les participants à cet ouvrage. Leur enthousiasme exprime l'intense volonté de vaincre la SEP et les maladies apparentées et d'accompagner au mieux celles et ceux qui en sont atteints. ■



Brigitte Taittinger-Jouyet



Jean Pelletier



Pierre-Olivier Couraud

Fondation France Sclérose en Plaques

Les maladies inflammatoires du cerveau et de la moelle épinière connaissent depuis une vingtaine d'années un essor particulièrement dynamique, synonyme de progrès majeurs. Le terme de sclérose en plaques n'est plus synonyme aujourd'hui de maladie mystérieuse et incurable, source de fatalisme. De même, la notion de handicap inéluctable associé à cette maladie s'est considérablement atténuée. Les raisons en sont multiples : une meilleure connaissance des facteurs impliqués dans l'apparition et l'évolution de ces maladies, des outils performants permettant d'effectuer un diagnostic précoce et, surtout, une prise en charge thérapeutique pluridisciplinaire et personnalisée très efficace. En 2024, stopper et ralentir le processus évolutif naturel de la maladie constituent un objectif actuel. De nouvelles pistes se dessinent pour parvenir à influencer de façon favorable les conséquences de ces maladies en termes de handicap.

Cet ouvrage est à l'image de la Fondation France Sclérose en Plaques : une actualisation de l'ensemble des connaissances, tout en préservant un langage simple, précis et accessible à tous. Cette édition est innovante, rassemblant des données scientifiques, des témoignages, des approches philosophiques et des vidéos. Cet ouvrage n'existerait pas sans l'implication et le dévouement des nombreuses personnes qui ont participé à sa rédaction. Qu'elles en soient remerciées très chaleureusement. ■



Sandra Vukusic

Présidente d'honneur de la fondation
Eugène-Devic EDMUS
et coordinatrice scientifique de l'OFSEP



Thibault Moreau

Président de la fondation
Eugène-Devic EDMUS



Hélène Zéphir et Laure Michel

Coprésidentes du conseil scientifique
de l'OFSEP



Fondation Eugène-Devic EDMUS-OFSEP

La fondation Eugène-Devic EDMUS soutient la recherche sur la SEP et les maladies apparentées. Sa mission est donc d'agir pour comprendre le retentissement de la SEP et des maladies apparentées dans la vie des patients et d'améliorer leur prise en soins.

Cette mission peut être remplie grâce au logiciel EDMUS, outil de suivi au quotidien des patients, utilisé par tous les centres de ressources et de compétences de la SEP (CRC SEP), mais aussi par beaucoup de neurologues. Les données, collectées au quotidien par les neurologues et les attachés de recherche clinique, sont mises en commun pour servir ce projet ambitieux qu'est l'Observatoire français de la sclérose en plaques (OFSEP), à savoir être à la fois un outil épidémiologique sur la SEP à destination de la communauté médicale et scientifique française et internationale, et un outil indispensable au suivi et à l'analyse des données collectées.

Ainsi, neurologues, informaticiens, mathématiciens, épidémiologistes et cliniciens français et étrangers sont réunis autour des mêmes moyens pour faire progresser la recherche sur la SEP et les maladies apparentées.

Avec la fondation Eugène-Devic EDMUS, cliniciens, chercheurs, mais aussi patients, contribuent à faire avancer les connaissances sur ces maladies. Beaucoup de ces avancées alimentent les différents chapitres de ce nouvel ouvrage sur le sujet. Nous vous souhaitons une bonne lecture ! ■



Anne-Caroline Papeix

Présidente de la Société francophone
de la sclérose en plaques



Françoise Durand-Debief

Responsable de la commission recherche
de la Société francophone de la sclérose en plaques

Société francophone de la sclérose en plaques

La Société francophone de la sclérose en plaques (SFSEP), dont la mission principale est de favoriser la diffusion et l'évolution des connaissances dans le domaine de la SEP et des maladies apparentées, comme la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD), est fière de s'associer à la réalisation de cet ouvrage consacré à la SEP. Cette édition rassemble des textes d'experts qualifiés et reconnus afin que le grand public ait ainsi accès aux connaissances les plus récentes sur les causes, le diagnostic, l'évolution et la prise en charge de ces maladies.

Le soutien actif de la SFSEP à ce projet collaboratif s'inscrit parfaitement dans ses missions prioritaires. La SFSEP est en effet engagée depuis sa création dans la diffusion des dernières avancées concernant la SEP et les maladies apparentées en participant à la veille scientifique, en émettant des recommandations, en soutenant des projets de recherche clinique novateurs et en contribuant au développement des connaissances. La SFSEP s'engage également dans l'organisation du parcours de soins des patients en secondant les réseaux de soins et les centres de ressources et de compétences qui participent à la prise en charge des patients atteints de ces maladies.

Avec ce projet éditorial qui transmet au grand public les dernières avancées de la recherche et de la prise en charge de ces affections, la SFSEP est honorée de prolonger sa collaboration historique avec la fondation ARSEP, devenue France Sclérose en Plaques. ■

SOMMAIRE

15 CHAPITRE 1

Pourquoi a-t-on une SEP ?

Emmanuelle Leray (Rennes) et Eric Berger (Besançon)

33 CHAPITRE 2

Comment la SEP se révèle-t-elle ?

Christine Lebrun-Frénay (Nice) et Guillaume Mathey (Nancy)

55 CHAPITRE 3

Comment la SEP évolue-t-elle ?

Jonathan Ciron (Toulouse) et Françoise Durand-Dubief (Lyon)

77 CHAPITRE 4

Le handicap n'est-il que visible ?

Cécile Donzé (Lille), Sandrine Wiertelowski (Nantes) et Pierre Branger (Caen)

105 CHAPITRE 5

Comment le cerveau et la moelle épinière sont-ils touchés dans la SEP ?

Physiopathologie et voies de recherche

Laure Michel (Rennes), Maxime Maugendre (Rennes),
Mary-Amélie Masson (Paris) et Brahim Nait Oumesmar (Paris)

129 CHAPITRE 6

Le neurologue peut-il hésiter sur le diagnostic ?

Romain Marignier (Lyon) et Géraldine Androdias (Lyon)

153 CHAPITRE 7

Comment surveille-t-on la maladie et ses complications ?

Xavier Ayrygnac (Montpellier), Adil Maarouf (Marseille),
Solène Moulin (Reims) et Audrey Rico (Marseille)

175 CHAPITRE 8

Quels sont les traitements ?

Kévin Bigaut (Strasbourg) et David-Axel Laplaud (Nantes)

189 CHAPITRE 9

Vivre au quotidien avec la SEP

Laurence Gignoux (Lyon) et Xavier Moisset (Clermont-Ferrand)

215 CHAPITRE 10

Pour en savoir plus

234 Lexique

Coordination : Emmanuelle Plassart-Schiess,
directrice de l'action scientifique et médicale, France Sclérose en Plaques.

Nous remercions les patients, proches et aidants pour leurs lectures attentives et leurs remarques constructives : Sandrine Ballester, Mélanie Dumond, Alexandra Jésus, Pascal Kazmierczak, Yvon Le Moullec, Paul-Henri Neyrand, Catherine P., Janie Rault-Dumond, Pascale et Jean-Philippe Rosello, Anne Saltiel, Bertrand Saudeau, François Tarade et Armand Thoinet.



CHAPITRE 1

Pourquoi a-t-on une SEP ?



Emmanuelle Leray
Rennes¹



Eric Berger
Besançon²

Les études épidémiologiques ont pour objectif de décrire l'état de santé d'une population et d'identifier les facteurs de risque ou les déterminants des maladies. Dénombrer les personnes atteintes d'une SEP (dans le monde, en France ou à l'échelle d'un territoire) permet d'avoir le compte exact et de connaître les caractéristiques des personnes à prendre en charge. C'est donc une information utile pour les professionnels et les autorités de santé, en particulier pour que l'offre de soins corresponde aux besoins.

Parmi les malades, on distingue les cas prévalents, présents à un moment donné, des cas incidents, à savoir les nouveaux cas, c'est-à-dire les personnes nouvellement diagnostiquées. Ces données de fréquence permettent aussi de comparer le poids des différentes maladies et d'évaluer les coûts associés. Au-delà de ces informations descriptives, les études épidémiologiques dites "étiologiques" cherchent à mettre en évidence les facteurs de risque de la SEP en comparant le risque d'être malade des personnes exposées à celui de personnes non exposées à un facteur X, ou encore en comparant les expositions antérieures des personnes malades à celles des personnes non malades (dites "contrôles").

¹Université de Rennes, EHESP, CNRS, Inserm, ARENES UMR 6051, RSMS U 1309, Rennes.

²Service de neurologie, hôpital Jean-Minjoz, Besançon.

Fréquence de la SEP

Prévalence

Définition. La prévalence d'une maladie mesure le nombre de cas présents à un instant donné sur une zone géographique spécifiée, quelle que soit l'ancienneté de la maladie.

La SEP dans le monde

Les données les plus récentes (2019-2020) indiquent que la SEP touche environ 2,8 millions de personnes dans le monde, soit un taux de prévalence de 35,9 cas pour 100 000 habitants. Ces données sont issues de l'*Atlas de la SEP* réalisé par la Multiple Sclerosis International Federation (MSIF).

Entre septembre 2019 et mars 2020, la MSIF a collecté des données épidémiologiques auprès de 115 pays représentant 87 % de la population mondiale. Comparés à ceux de l'édition de 2013, ces résultats montrent que la prévalence de la SEP a augmenté d'au moins 30 % dans toutes les régions du monde.

Ce chiffre global de prévalence cache en réalité des disparités géographiques importantes (*figure 1*), l'Europe et l'Amérique du Nord ayant la fréquence la plus élevée.

Distribution par âge et par sexe

Dans l'ensemble, et d'après les données de l'*Atlas de la SEP*, on compte un peu plus de 2 femmes pour 1 homme parmi

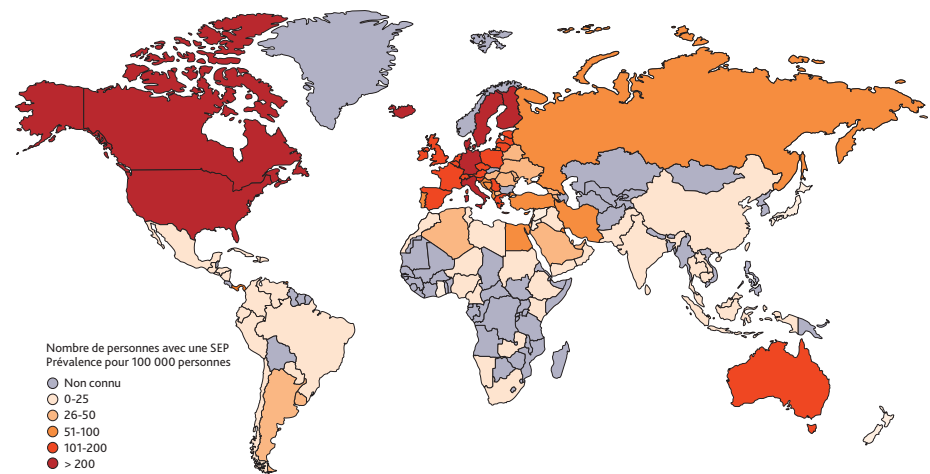


Figure 1. Prévalence de la SEP dans le monde, d'après l'*Atlas de la SEP* (www.msif.org).

les personnes atteintes de SEP (respectivement 69 % et 31 %). Néanmoins, dans certains pays, le ratio peut monter jusqu'à 4 femmes pour 1 homme. L'augmentation du sex-ratio femme/homme pourrait refléter une augmentation de l'incidence plus marquée chez les femmes (cf. *Incidence*, p. 19).

Bien que la SEP puisse débuter à tout âge, l'âge moyen au diagnostic est estimé autour de 30-32 ans.

Il existe des formes pédiatriques de SEP (des SEP diagnostiquées chez des individus de moins de 18 ans), relativement rares, représentant 3 à 10 % de l'ensemble des cas. L'*Atlas de la SEP* de 2020 a permis de rapporter 30 000 cas prévalents de SEP chez les moins de 18 ans, ce qui est considérablement plus qu'en 2013 (7 000 cas avec moins de pays répondants).

En France, d'après les données de l'Observatoire français de la sclérose en plaques (OFSEP), environ 5 % des cas se déclarent avant l'âge de 18 ans et 6 à 7 % après 50 ans.

La SEP en France

En France, 122 810 cas de SEP ont été identifiés en 2021, soit 181,1 cas pour 100 000 habitants. La prévalence était de 252,3 pour 100 000 femmes et de 104,9 pour 100 000 hommes, soit un rapport de 2,4 femmes pour 1 homme. L'âge moyen des personnes était de 52 ans. Chez les plus jeunes, 70 cas

ont été identifiés chez les moins de 15 ans et 550 cas chez les 15-19 ans. Un gradient géographique a été mis en évidence avec une plus forte prévalence dans le nord-est de la France et une plus faible prévalence dans le sud et dans l'ouest (*figure 2*, p. 18).

L'exploitation des données de l'Assurance maladie sur la période 2010-2015 est cohérente avec ces résultats, retrouvant 112 415 cas de SEP identifiés en France. La pyramide des âges, qui reflète la distribution des cas par sexe et année de naissance (*figure 3*, p. 19), illustre la prédominance féminine avec sa courbe "en cloche".

Dans tous les pays du monde, les chiffres de prévalence de la SEP n'ont cessé d'augmenter depuis les années 1990. Cela étant, il est important de rappeler que, quelle que soit la méthode d'estimation du nombre de personnes atteintes de SEP, ce chiffre est probablement sous-estimé du fait d'un manque de données exhaustives et à jour. Par ailleurs, on ne peut pas exclure des difficultés d'accès au diagnostic et aux soins, variables selon les pays et les systèmes de protection sociale.

L'augmentation constatée de la prévalence est vraisemblablement liée à un meilleur comptage des cas, mais possiblement aussi à une augmentation de l'incidence et à un allongement de la durée de vie des patients.

Le point sur la sclérose en plaques
et maladies apparentées en 2024

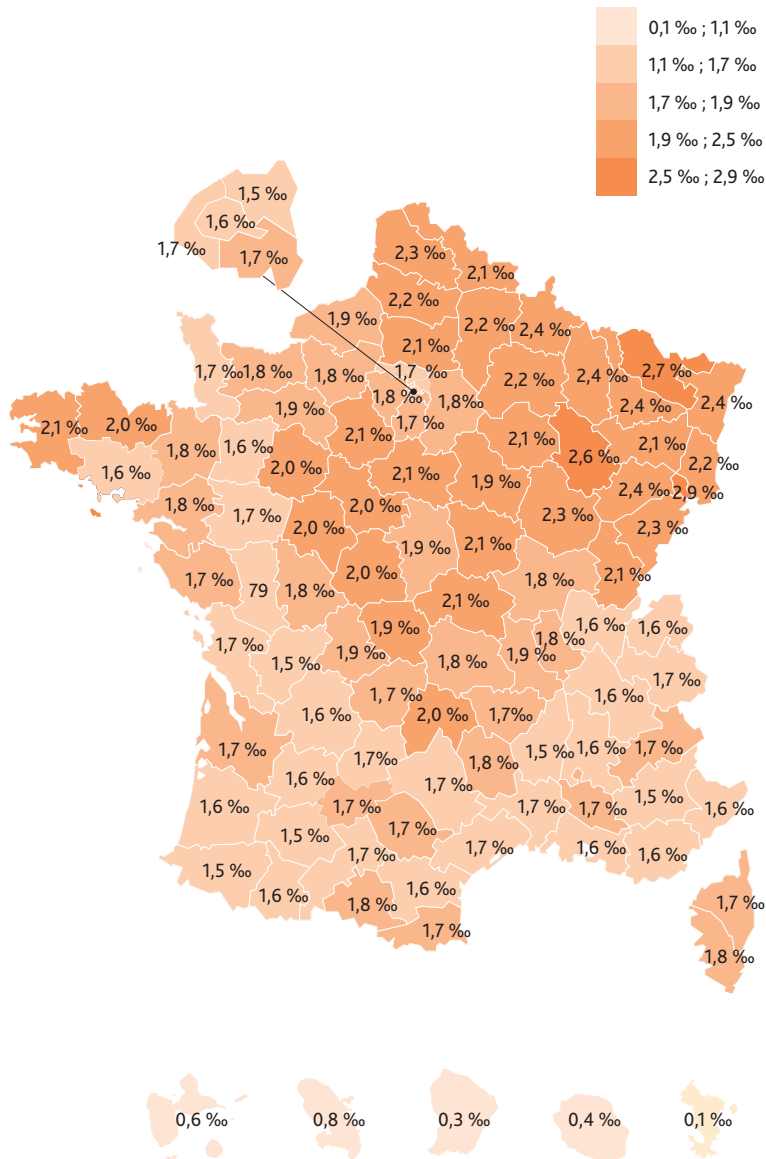


Figure 2. Prévalence standardisée des personnes prises en charge pour une SEP par département en 2021 (d'après l'Assurance maladie).

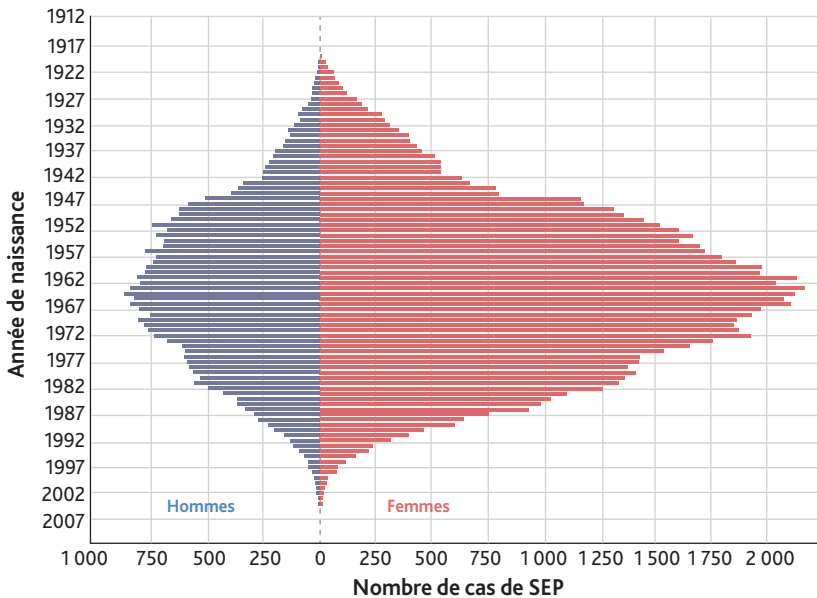


Figure 3. Répartition des cas de SEP selon le sexe et l'âge en 2010 (d'après Roux J et al. Mult Scler J - Exp Transl Clin 2019).

Incidence

Définition. L'incidence mesure les nouveaux cas qui apparaissent pendant une période donnée, souvent une année.

Dans l'*Atlas de la SEP*, le taux d'incidence annuel de la SEP mesuré sur 75 pays était estimé à 2,1 cas pour 100 000 personnes, ce qui équivaut à 300 nouveaux cas par jour ou encore à 1 diagnostic de SEP toutes les 5 minutes dans le monde.

Les variations géographiques de l'incidence suivent celles de la prévalence, l'Europe ayant l'incidence rapportée la plus élevée à 6,8 cas pour 100 000 habitants, suivie des Amériques avec 4,8 cas pour 100 000 habitants, l'Asie du Sud-Est et l'Afrique ayant les taux d'incidence signalés les plus faibles, autour de 0,4 cas pour 100 000 habitants. L'incidence des SEP pédiatriques, variable selon les pays, est estimée entre 0,66 et 1,66 cas pour 100 000 enfants de moins de 16 ou 18 ans.



Les vaccins déclenchent-ils ou peuvent-ils aggraver la SEP ?

Céline Louapre¹



Depuis plus de 20 ans, plusieurs dizaines d'études, en France et à l'étranger, ont démontré que, de façon générale, les vaccins ne déclenchent pas ou n'aggravent pas la SEP. Malgré les résultats de ces études, il persiste parfois une certaine réticence chez les patients et les professionnels de santé concernant la vaccination. La raison principale est que l'identification des causes ou des facteurs aggravant la SEP repose sur des études épidémiologiques portant sur de très grandes populations (des centaines ou des milliers de patients), chaque cause ou facteur identifié ayant une influence relativement modeste sur la SEP au niveau individuel. Or, la question de la cause de la maladie est souvent posée à l'échelle personnelle lorsque les premiers symptômes ont conduit au diagnostic (par exemple, mon surmenage professionnel récent est-il la cause de ma poussée ? Un événement de vie particulier est-il la cause de ma maladie ? Un traitement ou un vaccin reçu ces derniers mois a-t-il déclenché ma maladie ?).

Quelles informations nous apportent les études épidémiologiques sur la vaccination et la SEP ? Il est important de noter que les méthodes pour répondre à cette question ont évolué au cours du temps, car les données de santé sont désormais informatisées et permettent aux chercheurs d'être beaucoup plus exhaustifs et précis dans les analyses. Ainsi, les premières études sur des vaccins plus anciens reposaient sur l'historique médical rapporté lors de la consultation, sur des enquêtes ou des analyses des carnets de santé. Concernant le vaccin contre l'hépatite B, les nombreuses études de grande envergure qui ont été menées – les premières l'ont été dès la fin des années 1990 –, n'ont pas trouvé d'associations statistiques entre la vaccination et le risque de SEP

par rapport à des populations témoins sans SEP. Pour les vaccins plus récents, un plan spécifique de surveillance du risque des maladies auto-immunes, dont la SEP, a été établi, facilité par le fait que les données de santé sont informatisées dans des registres comme celui de la Sécurité sociale en France ou son équivalent dans d'autres pays. Ainsi, le vaccin contre les infections à papillomavirus humain (HPV), prescrit depuis 2006, a été très précisément suivi pour pouvoir détecter un éventuel sur-risque. Les études françaises et étrangères ont été très rassurantes puisque aucune n'a mis en évidence un lien entre la vaccination contre le HPV et la SEP. Encore plus récemment avec l'épidémie de Covid-19, la vaccination contre le SARS-CoV-2 n'a pu être associée à un sur-risque de SEP. La couverture vaccinale a été très large, presque toute la population générale française ayant reçu ce vaccin. Or, chaque année (y compris avant la vaccination contre le SARS-CoV-2), environ 5 000 nouveaux cas de SEP sont diagnostiqués en France. Il y a donc nécessairement des nouveaux patients qui ont eu un diagnostic de SEP en 2021 et 2022 et qui avaient reçu une vaccination contre le SARS-CoV-2 dans l'année ou les mois précédant le diagnostic. On peut comprendre que la question du lien entre la vaccination et la SEP se pose dans cette situation de nouveau diagnostic, mais il ne faut pas oublier que la réponse exige d'avoir une population sans SEP pour une comparaison objective du risque.

Depuis quelques années, la question de la vaccination se pose différemment pour les patients avec SEP, car plusieurs traitements diminuant des défenses immunitaires (immunosuppresseurs) sont utilisés, et il peut être indispensable de proposer un schéma de vaccination adapté à ces traitements pour limiter le risque de certaines infections. Le neurologue va donc fréquemment discuter de la vaccination lors des consultations, vérifier en se coordonnant avec le médecin traitant la mise à jour du calendrier vaccinal et recommander certaines vaccinations spécifiques avant de commencer les traitements. La vaccination chez les patients souffrant d'une SEP est donc devenue un sujet abordé de façon courante au cours du suivi, comme peuvent l'être la grossesse, la contraception, les habitudes de vie, le sport, etc.

¹ Service de neurologie, AP-HP, hôpital de la Pitié-Salpêtrière ; Institut du cerveau ; CIC neurosciences ; Sorbonne université, Paris.

Le registre national danois a montré que l'incidence avait doublé chez les femmes depuis 1970, tout en restant stable chez les hommes. Les mêmes constatations ont été faites en France (Lorraine), en Norvège et en Australie. De telles augmentations du sex-ratio au détriment des femmes pourraient s'expliquer par le fait que les femmes consultent plus facilement que les hommes ou qu'il y a plus de formes bénignes de SEP chez les femmes, qui sont maintenant identifiées plus rapidement avec les nouveaux critères diagnostiques.

Notons ici qu'une synthèse de la littérature n'a pas conclu en faveur d'une augmentation globale de l'incidence de la SEP dans le monde au cours des 3 dernières décennies. Soulignons également que l'analyse des tendances temporelles n'est pas simple, car la plupart des estimations d'incidence n'incluent pas un pays entier et que d'autres changements au cours du temps surviennent, comme les critères utilisés pour faire le diagnostic ou l'offre de soins. À ce jour, il est donc difficile de savoir si l'augmentation de l'incidence enregistrée chez les femmes peut être attribuée à une véritable augmentation de l'incidence ou à une augmentation de la capacité à détecter les cas.

En France, on estime l'incidence annuelle de la SEP à environ 7 nouveaux cas pour 100 000 habitants.

La source d'information la plus fiable pour connaître une incidence est le registre de la maladie concernée car il met en place une organisation et des outils avec la validité et la précision suffisantes pour mesurer l'exhaustivité des cas sur un territoire donné au cours du temps. Il n'existe qu'un registre de SEP en France, le Registre lorrain des scléroses en plaques (ReLSEP), qui couvre l'ensemble de la région Lorraine. Les patients inclus dans le ReLSEP ont été identifiés à partir des données de tous les hôpitaux, tous les neurologues, quel que soit leur exercice, libéral ou hospitalier, et caisses d'Assurance maladie, dans un objectif d'identification exhaustive des cas sur la région. Dans ce registre, l'incidence de la SEP se situe entre 6 et 8 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants, avec une légère fluctuation annuelle mais sans tendance nette sur la période. En appliquant ces chiffres à la population française, et en les minorant pour tenir compte du gradient français, on peut estimer entre 3 000 et 5 000 le nombre de nouveaux cas de SEP chaque année en France.

Pour conclure, l'augmentation de l'incidence – réelle ou du fait d'une meilleure identification des cas – a pu contribuer à l'augmentation de la prévalence de la SEP, mais l'allongement de la durée de vie au cours du temps y a certainement contribué également de façon substantielle.

Mortalité

Risque de décès

La mortalité des personnes ayant une SEP a également été étudiée au cours de ces 30 dernières années, ce qui a permis d'accumuler des données objectives et synthétiques. Toutes les études ont montré une surmortalité des patients par rapport à la population générale de même âge et de même sexe. Cependant, une baisse de cette surmortalité au fil du temps a été observée au Danemark et en Suède, probablement due à une meilleure prise en charge de la maladie. De plus, il n'a pas été observé d'excès de mortalité les 10 premières années de la maladie.

Causes de décès

Selon les données publiées, 45 à 75 % des décès survenus chez les personnes ayant une SEP sont en rapport direct avec la maladie. La progression du handicap entraîne une grabatisation qui augmente le risque de décès par complications (pneumopathie d'inhalation, bronchopneumopathie, escarres). Cela signifie que le pourcentage de décès restant est lié à d'autres causes. Parmi elles, on peut citer les maladies cardiovasculaires dont la proportion dépend principalement de l'âge de la population considérée : plus elle est âgée, plus la proportion

de décès d'origine cardiovasculaire est élevée. Citons également les cancers, cause fréquente de décès comme dans le reste de la population. À ce jour, le risque de cancer dans la SEP n'est pas très bien identifié. En effet, si certaines études ont démontré un risque accru chez les personnes ayant une SEP par rapport à la population générale, d'autres n'ont pas trouvé de différence, et d'autres encore ont même souligné une diminution du risque. Quoi qu'il en soit, ces chiffres illustrent le poids des comorbidités* et rappellent l'importance de diagnostiquer et de traiter les autres pathologies. Il serait également opportun de renforcer la place de la prévention dans la prise en charge globale des personnes ayant une SEP.

Facteurs de risque de la SEP

L'observation, menée depuis des dizaines d'années, de la population souffrant d'une SEP a mis en évidence certains facteurs pouvant constituer un sur-risque de développer la maladie, sans toutefois en dégager un en particulier. Le mécanisme de la maladie est complexe, multifactoriel et variable d'une personne à l'autre, combinant des éléments de prédisposition génétique avec des facteurs situationnels et environnementaux.

* Les termes suivis d'un astérisque sont expliqués dans le chapitre *Lexique* (p. 234).

Facteurs génétiques

Environ 15 à 20 % des personnes atteintes de SEP signalent une autre personne atteinte dans leur famille. De nombreuses études ont pu confirmer le lien entre la proximité génétique et le risque de développer la maladie. Ce dernier est, par exemple, plus important entre jumeaux homozygotes (vrais jumeaux) qu'entre jumeaux hétérozygotes (faux jumeaux), entre un parent et son enfant plutôt qu'entre un oncle et sa nièce ou lorsque les 2 parents biologiques sont concernés plutôt qu'un seul. La SEP n'est donc pas une maladie héréditaire. Le risque est ainsi de quelques pourcents pour l'enfant d'une mère souffrant d'une SEP et non de 50 ou 25 %. Par ailleurs, l'enfant adopté par un couple dont l'un des membres a une SEP présente un risque plus élevé que la population générale de développer un jour la maladie. Cela témoigne du rôle de l'environnement commun, une famille ne partageant pas que des gènes.

Les travaux sur la susceptibilité génétique de la SEP ont montré que cette héritabilité est médiée par de nombreux facteurs génétiques, indépendants, et non des mutations uniques qui seraient nécessaires et suffisantes pour provoquer la maladie chez un individu. Presque 250 variants, répartis

sur tout le génome, sont actuellement identifiés, la plupart concernant le système immunitaire. Le risque de SEP lié à chacun pris indépendamment est relativement faible, avec un risque multiplié par un facteur généralement inférieur ou autour de 1,5. Un patient atteint de SEP peut être porteur d'un ou plusieurs de ces variants comme d'aucun d'entre eux. Chacun augmente le risque total de manière additive lorsqu'il est présent, mais aucun n'est nécessaire ou suffisant pour provoquer la SEP. De plus, aucun de ces variants ne se retrouve exclusivement chez les patients atteints de SEP (certains sont également impliqués dans d'autres maladies auto-immunes et inflammatoires). L'analyse du génome ne présente pas d'intérêt individuel dans la démarche diagnostique.

Facteurs environnementaux

L'étude de l'environnement d'une personne ou d'un groupe comprend au sens large les lieux où chacun vit, travaille, mais aussi les comportements, les habitudes de vie, les infections pouvant être contractées, etc.

Latitude et migrations

Élément évoqué plus haut, la SEP est moins présente au niveau de l'équateur et sa prévalence augmente en s'approchant des pôles. Un gradient de 3,64/100 000 pour chaque degré



TÉMOIGNAGE : PARENTS AIDANTS



Rachel et Jaufrey Hellin¹

Nous sommes parents de 3 filles âgées aujourd'hui de 21, 19 et 8 ans. Notre aînée, Lou, a été diagnostiquée à l'âge de 9 ans, sa petite sœur avait alors 7 ans. Quand l'annonce nous est faite, le ciel nous tombe sur la tête...

"La sclérose en plaques chez une enfant de 9 ans, ça existe ?"; "Ça ne se soigne pas ?". "Vous pouvez rentrer chez vous et faire comme si de rien n'était..." : c'est à peu près ce qu'il nous reste en sortant des premiers rendez-vous avec le neuro-pédiatre, une sorte de "violence" et d'impuissance...

Très vite, nous avons compris que ce qui était connu de la SEP, c'étaient le "fonctionnement" et les conséquences, mais que les causes étaient très incertaines : virales, environnementales, génétiques... Ne pas avoir de réponses claires peut laisser tout imaginer et du fait que ce soit notre enfant, nous nous sommes posés des tas de questions : viral ? On a fait quelque chose qu'il ne fallait pas : un vaccin, un traitement... Génétique ? On lui a transmis la maladie ? Et sa petite sœur, quel risque pour elle de développer elle aussi une SEP ?

Selon sa culture, sa formation, ses sensibilités, son vécu, chaque parent réagit différemment... Alors, plutôt que d'écouter tous ceux qui ont "entendu que...", tous les pseudo-spécialistes du Net (plus de vitamines, moins de sel, sans gluten, pas de vaccins, etc.) ou de culpabiliser sur des raisons inconnues, nous avons décidé, après avoir trouvé une équipe médicale reconnue, dans laquelle nous avons confiance, de ne plus écouter que la médecine. Bien sûr, on se tient au courant des études, des traitements, mais lorsque l'on a une interrogation, on se tourne vers nos référents...

Lorsque s'est posée la question d'avoir un troisième enfant, la maladie de Lou était déjà là depuis plusieurs années, mais toujours pas stabilisée. Nous nous sommes naturellement tournés vers l'équipe médicale qui suivait Lou pour nous rassurer une nouvelle fois sur les risques que le futur bébé ait un jour la SEP.

Aujourd'hui, il est reconnu que les causes sont probablement multifactorielles, mais nous n'en savons toujours pas beaucoup plus...

Nous sommes, en tout cas, la preuve s'il en fallait une que des filles d'une même famille, élevées de la même façon, dans le même environnement ne sont pas toutes touchées par la SEP.



¹ Proches bénévoles, Reims.

de latitude est avancé par une méta-analyse récente. Ceci est à pondérer en fonction des migrations d'une zone à risque élevé vers une zone à risque réduit (diminution du risque), de manière plus incertaine dans l'autre sens, et possiblement si la migration survient avant l'âge de 15 ans.

Ensoleillement et vitamine D

Vraisemblablement liée au facteur précédent, la SEP apparaît plus fréquente dans les zones les moins ensoleillées. Or l'exposition aux UV B est notre principale source de vitamine D (90 %), loin devant l'alimentation. Les études recherchant un lien entre SEP et vitamine D sont indirectes. Il a ainsi été montré que les personnes ayant une SEP ont un taux sanguin de vitamine D plus faible que celui de la population générale ou, inversement, que des taux élevés de vitamine D réduisent le risque de développer la maladie. La question du rôle protecteur d'un apport en vitamine D fait actuellement l'objet d'études.

Tabagisme

Un lien, bien que modeste, est mis en évidence dans la quasi-totalité des études s'intéressant au sujet, qu'il s'agisse d'un tabagisme primaire ou passif. Cela reste vrai, quels que soient l'âge auquel les personnes ont commencé à fumer ou la quantité de

cigarettes fumées quotidiennement. Plus de 1 000 composés oxydants, de nombreux éléments carcinogènes et mutagènes sont contenus dans une cigarette et sont à l'origine de phénomènes directement toxiques, ainsi que de réactions immunologiques au niveau pulmonaire, entretenant un état d'inflammation chronique.

Surcharge pondérale

Ce sont plus particulièrement les enfants et les adolescents ayant un indice de masse corporelle (IMC) élevé qui voient leur risque de développer une SEP augmenter ultérieurement (facteur 1,5 à 3). Il semblerait que l'adolescence soit une période critique, notamment chez les filles. Il est bien évidemment difficile d'isoler ce facteur, peut-être indirectement lié à des facteurs génétiques prédisposant à la SEP ou encore au niveau de vitamine D.

Microbiote intestinal et alimentation

Un faisceau d'arguments mène à penser qu'il existe un lien entre la flore intestinale et les maladies inflammatoires. Des différences ont été observées entre le microbiote de patients souffrant de SEP et celui d'une population dite "contrôle", mais encore sans explications exploitables au quotidien.

De nombreux régimes, plus ou moins spécifiques, ont pu émailler l'histoire de la SEP, mais aucun n'a apporté la preuve d'une modification du déroulement pathologique.

Statut socioéconomique

Des différences de niveau socio-économique ont pu être évoquées comme facteurs de risque de SEP. Les études donnent des résultats contradictoires et leur analyse est difficile puisque ce type de variable est généralement lié à d'autres variables mentionnées plus haut (tabac, surcharge pondérale, etc.). Par ailleurs, le déclenchement de la maladie pouvant précéder de plusieurs années le début de son expression clinique, le niveau socioéconomique d'une personne a pu varier entre ces 2 périodes. Cela est d'autant plus vrai pour un jeune adulte pour lequel il faudrait prendre en compte celui de son adolescence qui dépend fortement de celui de ses parents !

Le stress, les accidents (dont ceux comprenant un traumatisme crânien), les actes chirurgicaux, les infections et les vaccinations, les amalgames dentaires, les allergies, les ondes électromagnétiques, certains solvants, etc., sont des facteurs pour lesquels il n'a pas été démontré de façon certaine un rôle favorisant la SEP. Tous ont fait l'objet d'études plus ou moins

complexes à mener (il est plus facile de savoir quand et par quoi quelqu'un a été vacciné que de mesurer le niveau de stress vécu par une personne...), mais aussi par la difficulté à déterminer un ratio quantité/durée pour nombre d'entre eux.

Facteurs viraux

Le virus d'Epstein-Barr (EBV)*, impliqué dans la mononucléose infectieuse, semble jouer un rôle particulier dans le développement d'une SEP et a fait l'objet de nombreuses études. Ce virus est très répandu dans la population et les signes d'infection sont généralement très peu apparents. C'est donc par le biais de prélèvements sanguins que peut être déduite la présence de l'infection, puis, ultérieurement, par la cicatrice biologique (anticorps), sans toutefois pouvoir en déterminer la date sur la base d'un seul prélèvement. Des prélèvements répétés permettent en revanche de "remonter dans le temps" et d'approcher la date d'infection.

Récemment, une étude portant sur l'analyse des dossiers médicaux et d'échantillons sanguins de 955 militaires américains ayant développé une SEP après leur incorporation a permis d'alimenter l'hypothèse d'une responsabilité de l'EBV. Une fois comparées les personnes ayant



QUESTION OUVERTE

Pourra-t-on un jour prévenir la SEP?

Pierre-Antoine Gourraud¹
Antoine Guéguen²



La SEP n'est pas une maladie héritée de manière directe, mais elle présente une susceptibilité génétique qui, combinée à des facteurs environnementaux, accroît le risque de son développement. La prévenir nécessiterait une connaissance précise de ces facteurs et de leurs interactions au cours d'une séquence temporelle prolongée.

Les avancées récentes en génétique ont identifié environ 200 régions du génome liées à la susceptibilité à la SEP, avec des variants génétiques fréquents dans la population qui modifient faiblement le risque de développer la maladie. La mise au point de scores de risques polygéniques* fut porteuse d'espoir, mais leur utilité clinique demeure pour le moment relativement faible.

Une implication réciproque des facteurs génétiques et environnementaux est suggérée par la génétique multifactorielle de la SEP et certaines données épidémiologiques montrant la distribution géographique hétérogène de la SEP ou le changement d'incidence au sein des populations migrantes.

L'étude des premiers cas de SEP d'isolats comme les îles Féroé a conduit à envisager la SEP comme une complication rare et tardive d'une infection virale non identifiée nécessitant une exposition prolongée au cours d'une période de susceptibilité s'étendant de l'adolescence à l'adulte jeune. Les données sur l'association, et même le lien de causalité entre certains virus et la SEP, rejoignent cette hypothèse mais ne semblent pas suffisantes pour envisager une stratégie de prévention vaccinale.

Des facteurs individuels tels qu'une infection virale ponctuelle, une carence en vitamine D ou l'équilibre du microbiote pourraient également jouer un rôle.

Les recherches sur l'ancestralité génétique des patients et les facteurs environnementaux illustrent la complexité des déterminants de la maladie, soulignant

l'importance de poursuivre la recherche pour comprendre les interactions complexes à l'œuvre dans cette maladie neurologique et ouvrir la voie à des traitements plus personnalisés et efficaces.

¹ Nantes Université, Inserm UMR1064, Center for Research in Transplantation and Translational Immunology (CR2TI).

² Service de neurologie, CRC SEP, hôpital Fondation A. de Rothschild, Paris.

débuté une SEP avec EBV à un groupe de sujets témoins, le risque est apparu multiplié par 32 pour celles ayant eu un contact avec le virus par rapport à celles qui sont restées biologiquement négatives pendant la période d'observation.

L'étude montre que ce risque n'était pas augmenté après une infection par d'autres virus. Elle apporte également un élément de temporalité important : l'infection par EBV s'est faite en moyenne 7,5 ans avant l'apparition des signes cliniques. Bien évidemment, ce facteur n'est pas suffisant pour déclencher une SEP puisque plus de 90 % de la population générale est infectée par ce virus dès les premières années de vie et va rester porteuse de celui-ci toute son existence de façon asymptomatique. La mononucléose infectieuse, traduisant la forme clinique de l'infection à EBV, a également été retrouvée associée à la SEP. Enfin, l'âge au moment de l'infection pourrait également contribuer à l'augmentation du risque (plus élevé après 20 ans).

L'ensemble de ces données plaide en faveur d'un déclenchement de la maladie bien antérieur au moment où on la découvre et d'une évolution en grande partie physiquement silencieuse. Un autre élément est suggéré : le rôle d'un facteur de sur-risque n'a vraisemblablement pas le même poids à des moments différents d'une même vie ; sans effet notable à une période particulière, il peut participer au déclenchement de la maladie à une autre.

Situations à risque majoré

Quelques situations spécifiques fournissent des éléments de compréhension supplémentaires dans la révélation de la maladie.

Le phénomène d'Uhthoff* est un argument à la possible révélation d'un trouble neurologique lors d'une situation ponctuelle, argument sans quoi ce trouble ne pourrait être remarqué. Ce phénomène désigne la réduction d'efficacité du système nerveux central lors de l'augmentation de la

température corporelle. Il peut donc révéler, à l'occasion d'une période d'hyperthermie (canicule, fièvre), un trouble resté non détecté à température ambiante. Certains ont ainsi pu constater une relative et transitoire perte de force en allant dans un sauna ou un hammam... sans qu'il y ait pour autant une modification du système nerveux ! L'hyperthermie pourrait donc permettre de révéler, mais non de créer, un déficit alertant le patient et son médecin de façon circonstancielle.

La grossesse des patientes SEP est également une situation particulièrement étudiée. Si une diminution du risque de poussée a pu être observée lors de la grossesse, une augmentation est constatée dans les mois suivant le post-partum. Ce sur-risque transitoire a conduit certaines patientes à observer une poussée, voire une première manifestation neurologique (toutefois rare à l'échelle d'une vie). Un mécanisme inflammatoire auto-immun peut être transitoirement majoré à cette occasion, révélant alors ce qui était resté quiescent jusque-là. La découverte fortuite de lésions intracérébrales évocatrices de SEP chez des personnes n'ayant jamais présenté de signes a conduit à créer le concept de syndrome radiologique isolé. Le suivi a permis de constater l'apparition d'une SEP chez un

tiers d'entre elles au bout de 5 ans, si des critères stricts sont appliqués. Le risque de développer une SEP est donc plus important que pour chacun des facteurs cités plus haut. Cette situation témoigne également de la mise en route d'un processus pathologique bien en amont des premiers signes cliniques.

Parmi les facteurs de sur-risque de développement d'une SEP, certains sont permanents (génétiques, exposition antérieure à l'EBV, etc.), transitoires (post-partum...) ou établis sur une période plus ou moins longue (tabac, surcharge pondérale, etc.). Leur conjonction est possible (une interaction a, par exemple, été démontrée entre le tabagisme passif et le complexe majeur d'histocompatibilité* (CMH), et d'autres entre les gènes et l'environnement), mais reste difficile à appréhender. Une étude de grande ampleur a constaté une multiplication par 2 du risque de SEP pour chaque facteur de risque pris en compte (en l'occurrence, un marqueur génétique, la mononucléose infectieuse, l'exposition au soleil, le taux de vitamine D et le tabagisme), par 4 en présence de 2 facteurs et par 20 et plus lorsque 5 facteurs sont associés par risque cumulé. Valables dans une population particulière, ces résultats ne sont pas applicables à chaque zone géographique.

Ainsi, une réduction de risque en limitant les facteurs potentiellement évitables (tabac, surcharge pondérale, carence en vitamine D, etc.) ou en étudiant le rôle éventuellement protecteur d'une vaccination contre l'EBV reste possible.

Conclusion

L'origine de la SEP reste inconnue, de mécanisme complexe, comprenant des facteurs de sensibilité génétique à l'origine d'une suractivation immunitaire envers une cible immunologiquement inappropriée (possiblement déclen-

chée par une infection virale), vraisemblablement associés à des éléments de majoration environnementaux, et cela à un moment particulier de fragilité.



La génétique
pourra-t-elle un jour
prédire le risque
de SEP ?
Et sa gravité ?

Pierre-Antoine Gourraud
vous répond.



PENSÉE PHILOSOPHIQUE

Régis Aubry*

Les données et les faits sont la base d'une approche rigoureuse en médecine... C'est sur cette base que la science peut progresser ; c'est ainsi que l'on peut éviter que la subjectivité ou les idées reçues ne l'emportent sur la raison. Mais il est nécessaire de dire que ce que l'on ne sait pas reste important. Ainsi, la modestie est au cœur de la science...

** Professeur d'éthique, CHU de Besançon, membre du Comité national d'éthique.*

CHAPITRE 2

Comment la SEP se révèle-t-elle ?



Christine Lebrun-Frénay
Nice¹



Guillaume Mathey
Nancy²

Le diagnostic de SEP repose la plupart du temps sur l'identification de symptômes neurologiques évocateurs associés à des lésions de démyélinisation* sur les IRM cérébrales et médullaires*. Les premiers symptômes surviennent en "poussée", avec une rémission après quelques semaines ou avec une aggravation progressive sur plusieurs mois. Le diagnostic est alors posé par la réunion des critères de McDonald qui permet la prise en charge et la mise en place rapide d'un traitement de fond. Avant l'apparition de ces symptômes typiques, il a été mis en évidence l'existence fréquente de prodromes* insidieux moins spécifiques qui permettent d'envisager un dépistage encore plus précoce de la maladie. Les mécanismes pathologiques de la maladie se sont néanmoins amorcés bien en amont de cette phase clinique, et des signes précliniques peuvent être dépistés. Plusieurs cas de sujets porteurs asymptomatiques d'hypersignaux évocateurs de SEP sur les IRM encéphaliques ont été rapportés. Cet état a été nommé "syndrome radiologique isolé" et les personnes porteuses, si elles réunissent des critères pronostiques de développer des symptômes cliniques, peuvent faire l'objet d'un traitement de fond.

¹Service de neurologie, hôpital Pasteur 2, CRC SEP, université Côte d'Azur UMR2CA-URRIS, Nice.

²Service de neurologie, CHU, CRC SEP, université de Lorraine, Inserm, INSPIRE, Nancy.

Phase préclinique

La SEP asymptomatique est définie par la découverte fortuite, lors de la réalisation d'une IRM, de lésions de la substance blanche remplissant les critères radiologiques de SEP et ne pouvant être expliquées par une autre maladie. Les circonstances de cette découverte sont très variées (suivi neurologique, accident avec traumatisme crânien, problèmes ORL ou ophtalmologiques). Les hypersignaux visualisés sur l'IRM cérébrale sont identiques dans leur description à ceux de la SEP. Les personnes identifiées n'ont aucune histoire clinique ou aucun signe neurologique compatible avec une atteinte inflammatoire du système nerveux central (SNC). Cette situation correspond à un syndrome radiologique isolé (*Radiologically Isolated Syndrome*, RIS), donc à une SEP asymptomatique. Certaines personnes répondant à la définition du RIS évolueront vers une forme clinique de la maladie, alors que d'autres resteront asymptomatiques toute leur vie. Plusieurs travaux de cohorte* ont permis de mieux identifier les personnes qui ont plus de risques d'évoluer vers une SEP clinique, mais l'applicabilité individuelle n'est pas encore totalement effective pour déterminer qui devrait bénéficier ou non d'un traitement immunomodulateur préventif.

Premières descriptions précliniques

Les premières études sur autopsies décrivant des formes asymptomatiques de SEP ont été rapportées à la fin du XIX^e siècle. Elles ont été suivies par des études internationales de santé publique qui ont évalué la prévalence entre 0,1 et 0,4 %. Plusieurs études neuropathologiques* réalisées en Suisse, en France, au Canada et aux États-Unis ont permis de converger vers la même observation, à savoir que des lésions de SEP pouvaient rester silencieuses tout au long de la vie. L'utilisation grandissante de l'IRM dans de multiples indications médicales a permis d'augmenter les connaissances sur des lésions encéphaliques ou médullaires* de découverte fortuite. La présence d'hypersignaux de la substance blanche évocateurs d'une SEP ou non spécifiques est plus fréquente chez les apparentés non symptomatiques de patients suivis pour une SEP.

Au début des années 2000, des séries cliniques françaises, turques et nord-américaines ont été publiées de façon concomitante, rapportant des cas de personnes non symptomatiques chez lesquelles il avait été découvert, de façon fortuite, des hypersignaux de la substance blanche évocateurs de SEP. À l'époque,



NEUROLOGUE

L'annonce du diagnostic : un exercice compliqué pour le neurologue

Éric Manchon¹



L'annonce du diagnostic de SEP est un moment complexe, marquant une transition vers une nouvelle réalité médicale. Le neurologue est conscient que ce moment, connu pour être la "minute éternelle", laissera une empreinte indélébile. Il doit faire preuve de sensibilité et d'empathie. Cela implique la recherche de mots justes et la création d'un climat de confiance permettant au patient d'exprimer ses émotions.

La gestion des attentes du patient devient alors cruciale. Le médecin doit le guider dans la compréhension de la maladie et des traitements, l'aider à intégrer ce que sera l'impact de la maladie dans son quotidien personnel et professionnel, à court et à long terme. La communication de ces informations de manière positive représente un défi constant.

L'impact émotionnel provoqué par le diagnostic de SEP varie selon les patients. Dans tous les cas, une communication empathique s'avère indispensable. Il est important que le patient se sente entouré et soit rassuré par l'existence des différentes possibilités thérapeutiques. Encourager le patient à adopter une approche proactive dans la gestion de sa santé est crucial. À l'écoute des préoccupations et des inquiétudes du patient, le neurologue s'efforce de répondre clairement à ses questions, tout en apportant un soutien émotionnel. Parfois, une infirmière d'éducation thérapeutique peut reformuler ces explications lors d'une consultation de reprise d'annonce.

L'annonce du diagnostic de SEP par le neurologue est donc une tâche complexe et exigeante, demandant des compétences médicales solides, en appelant à sa sensibilité face aux différents aspects émotionnels du patient et requérant un environnement de communication ouvert pour faciliter l'acceptation de la maladie. Le neurologue doit également lutter dès le début contre l'image réductrice communément admise que la SEP conduit inévitablement à un fauteuil roulant.

¹Service de neurologie, fédération des services valdoisiens de neurologie, CH de Gonesse, CH Simone-Veil (Eaubonne) et CH Victor-Dupouy (Argenteuil), animateur neurologie ARS Val-d'Oise.

les dénominations étaient diverses, la SEP pouvant être "asymptomatique", "présymptomatique", "pré-clinique" ou "infraclinique".

Critères diagnostiques de syndrome radiologique isolé

La terminologie de RIS est apparue en 2009 avec la publication des premiers critères diagnostiques. Pour évoquer le diagnostic chez des personnes asymptomatiques ayant des lésions évocatrices de SEP, il était requis que leur nombre et leur localisation répondent aux critères de dissémination spatiale de SEP utilisés à l'époque. Les équipes travaillant sur la description de ce stade préclinique de SEP ont alors fondé un consortium, le RISC, afin de regrouper ces cas rares identifiés. En 2014, la première publication du RISC a démontré la validité des critères diagnostiques de 2009 sur plus de 450 cas et le fait qu'après 5 ans, 35 % d'entre eux avaient évolué vers une SEP clinique. Les patients ayant le plus de risque d'évolution étaient principalement des hommes de moins de 37 ans avec des lésions asymptomatiques sur l'IRM médullaire. Après 10 ans de suivi, la moitié d'entre eux avait évolué vers une SEP, rémittente ou progressive, avec la démonstration que l'identification de

bandes oligoclonales* dans le liquide cébrospinal (LCS)* augmentait le risque d'évolution vers les premiers symptômes. Une cohorte prospective multinationale a confirmé qu'à 2 ans, 19 % des patients avec RIS avaient présenté une poussée et 90 % d'entre eux avaient les risques précédemment définis. Le RISC a également élaboré une collaboration permettant une collecte de cas chez les enfants et les adolescents. Les raisons évoquées pour la réalisation de ces IRM étaient dans la majorité des cas des céphalées, non spécifiques ou migraineuses, des traumatismes crâniens ou, plus rarement, des symptômes aspécifiques visuels, ORL, psychoanxieux ou des tableaux douloureux non systématisés.

Avec la révision en 2017 des critères de SEP et la réflexion d'un consensus d'experts, il a été suggéré d'adapter les critères de RIS à la nouvelle nomenclature. Une nouvelle cohorte multinationale de RISC a permis en 2023 la publication de la révision des critères diagnostiques de RIS pour harmoniser les définitions radiologiques de SEP préclinique et clinique ([tableau I](#)).

Attention aux erreurs diagnostiques

Le travail d'expertise neurologique et radiologique est fondamental

Tableau I. Critères diagnostiques du syndrome radiologique isolé 2023.

- IRM cérébrale ou médullaire mettant en évidence des anomalies de signal évocatrices d'une maladie démyélinisante de découverte fortuite correspondant aux critères de RIS 2009
 - IRM cérébrale ou médullaire mettant en évidence des anomalies de signal de découverte fortuite évocatrices d'une maladie démyélinisante
 - Anomalies de signal de la substance blanche du SNC, ovoïdes, bien circonscrites et homogènes avec ou sans implication du corps calleux
 - Lésions T2 hyperintenses supérieures à 3 mm de grand axe et remplissant au moins 3 des 4 critères de dissémination spatiale 2005
 - Anomalies IRM du SNC ne correspondant pas à des lésions de leucopathie vasculaire
 - Anomalies IRM ne pouvant pas être responsables de symptômes cliniques de SEP
- OU**
- IRM cérébrale ou médullaire mettant en évidence au moins 1 anomalie de signal de découverte fortuite évocatrice d'une maladie démyélinisante correspondant aux critères de SEP 2017, associée à au moins 2 des critères suivants :
 - présence de bandes oligoclonales dans le LCS
 - présence de lésions médullaires
 - présence d'une dissémination temporelle sur les IRM de suivi

pour acquérir une analyse approfondie de la forme, de la localisation et du nombre d'hypersignaux de la substance blanche, encéphalique ou médullaire. Les critères diagnostiques de RIS insistent sur l'absence de symptômes cliniques ou d'antécédents de signes évocateurs de maladie démyélinisante, mais aussi sur l'absence d'arguments pour une autre pathologie qui pourrait expliquer les hypersignaux de la substance blanche. L'analyse du LCS apporte des arguments de poids en mettant en évidence des biomarqueurs qui confortent la suspicion diagnostique de maladie chronique démyélinisante préclinique. La recherche de nouveaux biomarqueurs, biologiques, digitaux ou d'imagerie, est une voie d'espoir

importante pour établir la spécificité des hypersignaux chez des patients non symptomatiques.

Faut-il traiter la SEP asymptomatique ?

Deux études randomisées contre placebo ont été conduites en synchronie aux États-Unis, en Europe et en Turquie chez des personnes présentant un RIS selon les critères 2009. L'étude ARISE a évalué l'efficacité du diméthylfumarate comparé au placebo sur la survenue d'un premier événement clinique et a montré la réduction de plus de 80 % du risque de développer une SEP à 2 ans. L'étude TERIS, utilisant sur les cohortes européenne et turque le tériflunomide comparé au placebo,



TÉMOIGNAGE : PSYCHOLOGUE

Le vécu de l'annonce du diagnostic pour le patient et son entourage



Fanny Hamelin¹

L'annonce d'une maladie chronique, telle que la SEP, peut être vécue comme un choc, un bouleversement dans la vie de la personne. Il existe une rupture entre l'avant et l'après. Soudainement, la personne passe d'un statut de "bien portant" au statut de "malade" entraînant un changement d'identité. Cette annonce provoque généralement différents états émotionnels : sidération, tristesse, anxiété, incompréhension, soulagement, déni. Ces états varient d'une personne à l'autre. Il s'agit de mécanismes de défense, de processus psychiques inconscients qui se mettent en place pour la préserver d'une réalité qu'elle ne peut entendre. C'est pourquoi, au moment de l'annonce, le patient n'a pas toujours la capacité de comprendre ce qui lui arrive ni d'appréhender toutes les conséquences de sa maladie en un seul temps. La SEP le plonge dans une situation de vulnérabilité, d'insécurité, d'incertitude et d'irréversibilité. Le vécu de l'annonce est tel qu'il peut générer un trouble de stress post-traumatique caractérisé par des réactions intenses, désagréables et dysfonctionnelles apparaissant après un événement traumatisant accablant.

Les proches aussi, en particulier les conjoints, ne sont pas épargnés par l'annonce du diagnostic de SEP, parfois vécue de façon très brutale. Leur positionnement peut être compliqué à ajuster : comment agir et réagir face à l'autre, à ce qui est vécu ? Par ailleurs, la maladie vient souvent contrarier des projets de vie communs, et cela concerne alors autant la personne malade que ses proches (désir d'enfant, achat immobilier, etc.).

Le temps de l'annonce du diagnostic faite par le neurologue est donc un temps essentiel dans l'histoire du patient. Il ne faut pas le négliger. Il conditionne la qualité de l'alliance thérapeutique et l'observance médicamenteuse ultérieure. Le patient doit être considéré comme un acteur à part entière de sa prise en charge qui, pour être adaptée, doit être pluridisciplinaire (infirmière de suivi d'annonce, d'éducation thérapeutique, soutien psychologique, etc.). Cette démarche permet de reconnaître implicitement le choc causé par l'annonce et d'offrir au patient un autre interlocuteur, un autre espace pour exprimer ce qu'il vit.

En outre, lors des interventions visant à promouvoir l'adaptation des patients à la SEP, il est utile d'aborder la redéfinition de l'identité et de valoriser le sentiment d'auto-efficacité. Il est également important que les professionnels de santé prennent en compte l'entourage, notamment la famille indirectement impactée par la maladie.

¹ Psychologue, structure Neuro SEP SYNAPSE, Île-de-France.



a également montré une réduction de plus de 70 % du risque ajusté de développer une SEP. Ces résultats positifs avec 2 molécules prescrites dans les SEP rémittentes, ayant 2 modes d'action très différents, impliquent une réflexion très importante sur la discussion à conduire avec des personnes présentant un RIS. Le risque d'erreur diagnostique n'est pas permis et l'idée, dans la pratique neurologique, de proposer un traitement immunomodulateur à des personnes qui n'ont pas encore eu de symptômes de la maladie doit être partagée de façon collégiale après une expertise neurologique et radiologique confirmée. Pour le moment, ces prescriptions restent en dehors du cadre d'autorisation et doivent répondre à toutes les exigences médico-légales des réunions de concertation thérapeutique. Le suivi de ces patients asymptomatiques doit être régulier, comportant un examen neurologique complet, une IRM standardisée et une évaluation cognitive.

Il est important de s'assurer que ces personnes sont totalement asymptomatiques, sans confondre la SEP préclinique avec les données de la littérature émergente concernant la phase prodromale de la maladie qui correspond à des symptômes non spécifiques tels que la fatigue, des douleurs ou des troubles gastro-intestinaux. À ce jour, il n'a pas été possible de mettre en évidence ces manifestations non spécifiques chez des personnes présentant un RIS. Les outils digitaux permettront peut-être à l'avenir de déterminer l'apparition de signes insidieux marquant le début clinique de la maladie. Le traitement immunomodulateur préventif, tel qu'il est proposé actuellement dans les formes rémittentes de SEP, ne doit être abordé avec le patient que si l'ensemble des facteurs de risque a été évalué et les dossiers discutés de façon collégiale avec un centre de ressources et de compétences pour la prise en charge de la

SEP (CRC SEP) et maladies apparentées avec des IRM standardisées. En France, il est proposé aux neurologues et aux radiologues de participer à la collecte prospective* des dossiers de RIS (au sein d'une cohorte nationale de l'Observatoire français de la sclérose en plaques (OFSEP), de la Société francophone de la sclérose en plaques (SFSEP) et du RISC), permettant à la fois une adjudication des dossiers pour faciliter les explications lors de la consultation et des progrès pour la description épidémiologique de ce syndrome.

Phase prodromale

Un prodrome est un symptôme généralement discret et peu spécifique qui précède l'apparition des premiers symptômes typiques d'une maladie. L'existence de prodromes n'a jamais été évidente dans la SEP, même si de nombreux patients témoignent d'une fatigue, de troubles de concentration (troubles cognitifs) ou de symptômes dépressifs, notamment dans les années précédant la révélation de la maladie.

Prodromes

Évaluer en temps réel l'existence de prodromes chez des personnes qui développeront ultérieurement une

SEP est complexe. Les chercheurs se sont intéressés aux personnes ayant une SEP (cas), en regardant rétrospectivement les années précédant les premiers symptômes typiques de la maladie et en les comparant à des personnes sans la maladie mais comparables en termes d'âge et de sexe (témoins). Une étude canadienne a mis en évidence un risque d'hospitalisation pour tout motif multiplié par 1,8 l'année précédant les premières manifestations de la maladie chez les cas par rapport aux témoins. Ce risque était déjà significativement augmenté 5 ans avant ces manifestations : 1,3 fois celui des témoins. Dans une autre étude canadienne, les douleurs des membres ou de la tête, quoique très présentes chez les témoins (un tiers environ), sont 2,2 fois plus fréquentes chez les cas dans les 5 ans précédant le début de leur maladie. La fatigue et les troubles du sommeil sont respectivement 3,4 fois et 2,6 fois plus fréquents. Dans une autre étude canadienne, le diagnostic d'une pathologie psychiatrique est jusqu'à 1,9 fois plus fréquent chez les personnes développant une SEP dans les 5 ans par rapport aux témoins, ces atteintes correspondant volontiers à des symptômes dépressifs ou anxieux. Enfin, une étude norvégienne menée sur de jeunes hommes

âgés de 18-19 ans intégrant le service militaire a retrouvé un score moyen diminué aux tests cognitifs d'entrée chez ceux qui développeront une SEP dans les 2 ans par rapport à ceux ne développant pas la maladie. En cas de forme primaire progressive de la maladie, cette différence de score existe jusqu'à 20 ans avant les premiers symptômes "officiels". Il existe probablement d'autres prodromes de la maladie, mais les travaux rétrospectifs s'appuient sur des classifications de symptômes standardisées ne permettant pas d'identifier les signes moins courants.

Origine des prodromes

Il est difficile d'établir les phénomènes qui expliquent les signes peu spécifiques de la SEP. Est-ce les mécanismes dysimmunitaires systémiques débutants ? Le fait que ces mêmes symptômes sont retrouvés dans d'autres pathologies dysimmunitaires non neurologiques, telles que la maladie de Crohn ou le lupus, semble aller dans ce sens. Ou bien s'agit-il des conséquences des toutes premières lésions apparaissant dans le SNC ? Une étude s'est intéressée à des militaires nord-américains dont les échantillons sanguins régulièrement prélevés ont été conservés plusieurs années et qui ont développé une SEP

au cours de ces années. Les taux de chaînes légères de neurofilaments* (un marqueur biologique de lésions neuronales) étaient augmentés dans le sang jusqu'à 6 ans avant les premiers symptômes de SEP par rapport aux témoins sains.

Des prodromes aux premiers symptômes

L'existence de troubles cognitifs en amont des premiers signes reconnus de la SEP pose la question de la limite entre un prodrome et d'authentiques symptômes de la maladie. En effet, des troubles cognitifs peuvent être des manifestations non spécifiques liées à la fatigue de toute maladie chronique débutante, mais aussi les témoins directs de lésions cérébrales constituées, c'est-à-dire des symptômes neurologiques typiques.

Des premiers symptômes au diagnostic

Au cours de leur vie, certaines personnes vont développer des symptômes ou des signes neurologiques traduisant une ou plusieurs lésions démyélinisantes d'origine inflammatoire dans leur SNC. Ces symptômes s'organisent de 2 façons possibles : la poussée qui correspond à l'apparition en quelques jours de symptômes

suivie d'une rémission partielle ou totale sur quelques semaines en l'absence de fièvre ou d'infection (ces 2 phénomènes pouvant être à l'origine de la réapparition d'anciens symptômes neurologiques sans nouvelle lésion dans le SNC) et la progression qui est une aggravation lente et insidieuse des symptômes sur plusieurs mois à années, avec des phases de stabilité possibles mais sans rémission. Les poussées sont le mode le plus classique d'entrée dans la maladie. Ces formes à début "rémittent" représentent 85 % des cas de SEP, affectant 3 femmes pour 1 homme, généralement entre 20 et 35 ans. Des formes plus précoces (dites "pédiatriques", avant 16 ans) ou plus tardives existent, une première poussée pouvant survenir après 60 ans. 15 % des personnes ayant une SEP ont commencé leur maladie sur le mode progressif d'emblée (forme primaire progressive de la maladie), à un âge généralement plus avancé (40-45 ans), les femmes et les hommes étant affectés en proportions équivalentes. Une séparation stricte entre les personnes avec début rémittent et celles avec début progressif est néanmoins fautive, certains patients présentant une maladie alliant poussées (et nouvelles lésions IRM) et progression avec des âges de début variés.

Une première poussée évoluera-t-elle systématiquement en SEP ?

Une première poussée est un syndrome cliniquement isolé (*Clinically Isolated Syndrome*, CIS) tant qu'elle reste isolée. Certaines personnes ayant présenté un CIS n'auront plus jamais de nouvelles lésions IRM, donc pas de nouveaux symptômes neurologiques. Chez ces patients, il convient de ne pas poser le diagnostic de SEP même si les mécanismes à l'origine des lésions sont similaires. La SEP est par définition évolutive dans le temps ("dissémination temporelle"), c'est-à-dire qu'elle se manifeste au moins par une accumulation de lésions sur les IRM et plus généralement par l'apparition ou l'aggravation de signes cliniques. Elle correspond aussi à une atteinte diffuse du SNC ("dissémination spatiale"). Une étude britannique a suivi à long terme, sur le plan clinique et IRM, 120 personnes ayant présenté un CIS. 30 ans plus tard (à l'âge moyen de 62 ans), deux tiers ont développé une SEP, un tiers non. Le type de symptômes initiaux ou le sexe ne changent pas ce risque. En revanche, un âge plus avancé au moment du CIS, la présence de lésions asymptomatiques (non responsables des symptômes actuels) sur l'IRM et une ponction lombaire* avec syn-

thèse d'immunoglobulines* G dans le LCS, signant l'inflammation, augmentent le risque de la maladie. Ainsi, moins d'un quart des personnes sans lésions asymptomatiques sur l'IRM encéphalique au moment du CIS développeront une SEP à 20 ans, contre plus de trois quarts s'il existe au moins une telle lésion. Avoir une synthèse d'immunoglobulines G dans le LCS est associé à un sur-risque de la maladie dans les suites : risque multiplié par 2,1, et même 3,4, chez ceux ayant une IRM initiale sans lésions asymptomatiques.

Premiers symptômes

Les symptômes typiques de la SEP dépendent du ou des sites anatomiques touchés par les lésions. Dans la mesure où tout le SNC peut être atteint par la maladie, les symptômes sont donc extrêmement variés.

Neuropathie optique rétro-bulbaire (NORB, anciennement névrite optique* rétrobulbaire)

Cette manifestation révèle la maladie dans presque 30 % des cas. Elle est caractérisée par une baisse de l'acuité visuelle (parfois décrite par le patient comme une impression de flou visuel) associée le plus souvent à des douleurs à la mobilisation du globe oculaire. Il peut également exister

un trouble de la vision des couleurs (dyschromatopsie) d'axe rouge/vert et une diminution de la vision des contrastes. L'examen clinique du patient présentant une NORB est souvent pauvre avec un examen clinique normal en dehors du réflexe afférent pupillaire direct (signe de Marcus Gunn, correspondant aux troubles du réflexe pupillaire lors de l'illumination de l'œil) qui traduit l'atteinte démyélinisante du nerf optique. Un œdème papillaire est observé dans presque 30 % des cas.

Myélite* (inflammation de la moelle épinière) et atteinte des voies sensitivomotrices

Il s'agit de l'autre grand mode de présentation de la maladie. Les symptômes sont le plus souvent asymétriques (traduisant des lésions qui sont, initialement, de petite taille). Il s'agit possiblement d'un déficit sensitif ou moteur d'intensité variable. En fonction de la localisation exacte de l'atteinte, ce déficit pourra être associé à une instabilité de nature proprioceptive (aggravée à la fermeture des yeux), à des sensations de paresthésies ou, plus rarement, à des douleurs de type neurogène* (brûlures, décharges électriques fugaces). On retrouve parfois également des troubles vésicosphinctériens avec,



QUESTION OUVERTE

Peut-on vraiment dater le début d'une SEP?

Bertrand Audoin¹
Patrick Vermersch²



POUR

Pour la majorité des patients, la première expression clinique de la SEP ne correspond pas au début réel de la maladie comme en témoigne le nombre souvent important de plaques anciennes mises en évidence sur la première imagerie. En effet, seules les plaques localisées dans certaines régions sont associées à des symptômes significatifs qui conduisent le patient à consulter. Ainsi, la variabilité de l'âge de début de la phase symptomatique de la SEP est probablement en grande partie en rapport avec le caractère aléatoire de la localisation des plaques au sein du système nerveux central (SNC). En revanche, l'âge du début réel de la SEP est certainement moins hétérogène et se situe probablement avant 30 ans chez la majorité des patients. Cela a été fortement suggéré par la démonstration récente d'un lien de causalité entre l'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) et la SEP. En effet, il a été démontré que si une minorité de personnes développaient une SEP après une infection par l'EBV, cette infection était nécessaire à l'émergence de la maladie. Chez ces patients, des marqueurs de souffrances neuronales ont été mis en évidence dans le sang après l'infection plusieurs années avant les premiers symptômes. Enfin, des études plus anciennes ont montré que la SEP était le plus souvent associée à la survenue d'une infection tardive par l'EBV, c'est-à-dire durant l'adolescence et non pendant la petite enfance.

CONTRE

Certes, en tant que maladie et du point de vue du patient, le début de la SEP correspond aux premiers signes cliniques, ou plutôt aux premières plaintes rapportées. Néanmoins, chez la grande majorité des patients, au moment du diagnostic, l'imagerie permet de découvrir des lésions bien antérieures et sans

rapport avec l'expression clinique. Il est impossible de préciser la période d'apparition de ces lésions, donc de fixer le début du processus pathologique de la maladie. L'utilisation de plus en plus fréquente de l'imagerie cérébrale dans des circonstances variables, comme des céphalées ou des vertiges, a fait découvrir des anomalies très évocatrices de lésions inflammatoires et démyélinisantes, comme celles observées dans la SEP. Les personnes (pas ou pas encore des patients) ont sur un plan statistique des résultats inférieurs lors du passage de tests neuropsychologiques. Ces personnes qui ont ces lésions typiques nommées syndrome radiologiquement isolé sont à risque de présenter des manifestations cliniques évocatrices de SEP, mais dans des délais très variables et certaines n'en présenteront jamais. L'analyse des dossiers de patients chez lesquels un diagnostic de SEP avait été posé a montré que beaucoup d'entre eux avaient consulté de nombreux mois, voire des années, auparavant pour des raisons diverses incluant des douleurs, de la fatigue inexplicée, un état dépressif ou des moments d'angoisse. Cette phase dite prodromale, dont le début est le plus souvent impossible à préciser, doit être intégrée dans un continuum vers l'expression clinique. Sur le plan paraclinique, de nouvelles techniques d'imagerie morphologique ou métabolique montrent des dysfonctionnements à un niveau cellulaire, que ces cellules soient neuronales, gliales ou immunitaires, bien avant le début clinique. La confirmation récente du rôle de l'EBV, infection nécessaire mais pas suffisante, de nombreuses années sinon des décennies avant l'expression clinique de la maladie contribue à la difficulté d'établir le début réel du processus pathologique de la maladie. Cette dissociation entre début clinique et phase initiale du processus pathologique a des conséquences potentielles dans notre réflexion thérapeutique. Des essais thérapeutiques ont montré que les traitements de fond de la SEP, utilisés chez des patients ayant un syndrome radiologiquement isolé – donc avant un début supposé de SEP – retardaient l'apparition des manifestations cliniques. À l'instar d'autres cadres pathologiques, en cancérologie ou en pathologies cardiovasculaires, la prise en charge de la SEP évoluera vers une approche plus préventive, au plus tôt du processus initial, et non beaucoup plus tard comme nous le faisons actuellement au moment du début clinique supposé de la maladie.

¹ Service des Maladies Inflammatoires du Cerveau Et de la Moelle épinière (MICEM), AP-HM, Aix-Marseille Université, Marseille.

² Université de Lille et CHU de Lille.

au premier plan, la présence d'urgences mictionnelles. L'examen clinique recherche des signes en faveur d'une atteinte du SNC, notamment médullaire avec un signe de Lhermitte (décharges électriques à la flexion du cou), un niveau sensitif et la présence de réflexes vifs.

Troubles de l'équilibre et de la marche (par atteinte cérébelleuse)

Ces troubles sont typiquement caractérisés par un syndrome dit "ataxo-spasmodique"* (les membres sont raides et la marche et les gestes fins sont instables et imprécis). L'ataxie*, associée le plus souvent à une atteinte cérébelleuse, se traduit par une instabilité avec sensation d'ébriété. L'examen clinique retrouve une ataxie à la marche, une dysmétrie des membres et des troubles de la coordination. Le syndrome pyramidal* et spastique* est en lien avec une atteinte chronique des voies de la motricité corticospinale. Il se manifeste par une faiblesse associée à des sensations de raideur des membres qui peuvent apparaître ou être aggravées lors d'efforts prolongés et dont le retentissement fonctionnel est souvent marqué. Il se caractérise par la présence d'une hypertonie spastique (raideur) associée à des réflexes vifs ainsi qu'à d'autres signes d'irrita-

tion pyramidale: clonus rotulien* vif et inépuisable, trépidation* épileptoïde des chevilles et fauchage à la marche. Ces troubles de l'équilibre et de la marche traduisent le plus souvent une atteinte médullaire sévère. Elle s'associe en général à des troubles vésico-sphinctériens parfois marqués.

Autres symptômes et signes cliniques

Au-delà de ces manifestations classiques de la maladie, la SEP peut être associée à une multitude de signes cliniques qui vont de la vision double (diplopie) à la présence de douleurs neurogènes* (notamment des névralgies faciales) en passant par des troubles neurologiques "invisibles" tels que fatigue et troubles cognitifs. Le [tableau II](#) résume les principaux symptômes.

Sur les 1844 personnes de la cohorte* lyonnaise ayant une SEP, les signes de début étaient : névrite optique* isolée chez 18 %, atteinte du tronc cérébral* isolée chez 9 %, "voies longues motrices ou sensitives" (faisceaux passant par la moelle épinière) isolément chez 52 % et atteinte plurifocale associant ces différents sites chez 21 %.

Si la maladie est à début rémittent, une névrite optique est une première poussée classique, mais une

atteinte sensitive des membres reste très fréquente aussi. Si la maladie est progressive d'emblée, l'atteinte chronique des voies longues responsable d'un syndrome ataxospasmodique d'aggravation progressive est la forme de début dans 80 % des cas. Elle affecte la marche avec une réduction progressive du périmètre de marche, une claudication (boiterie) intermittente asymétrique

apparaissant après quelques dizaines de mètres et forçant à des pauses. Des signes vésicosphinctériens et des douleurs des membres inférieurs sont fréquents. Des formes avec ataxie cérébelleuse progressive prédominante existent.

Dès le début de la maladie, l'atteinte cérébrale est à l'origine de troubles cognitifs. Les troubles attentionnels, la diminution de la vitesse de traite-

Tableau II. Symptômes cliniques en fonction du site anatomique atteint dans la SEP.

Site	Symptômes
Cerveau	Déficits attentionnels, exécutifs, de la vitesse de traitement de l'information Troubles de l'humeur, de la régulation des émotions Atteintes motrices, atteintes sensitives Épilepsie
Cervelet – voies cérébelleuses	Ataxie (troubles de l'équilibre et de la coordination) Dysarthrie (troubles de l'élocution) Tremblements
Tronc cérébral	Troubles de la motricité oculaire : nystagmus, oscillopsie (image qui bouge en permanence), diplopie (vision double), ophtalmoplégie internucléaire (altération des mouvements horizontaux des yeux) Vertiges, ataxie (troubles de l'équilibre) Troubles de la déglutition, de la phonation Hypoesthésie, paralysie d'une hémiface Symptômes paroxystiques (névralgies hémifaciales, notamment)
Nerfs optiques	Neuropathie optique rétrobulbaire (trouble aigu de la vision d'un œil : vision floue, amputation du champ visuel, douleurs à la mobilisation de l'œil) Troubles chroniques de l'accommodation visuelle
Moelle épinière	Faiblesse, spasticité* (raideur), spasmes d'un ou plusieurs membres (surtout inférieurs), réduction du périmètre de marche Baisse de sensibilité, paresthésies (sensations anormales), douleurs neuropathiques (brûlures, piqures, coups de couteau...) d'un ou plusieurs membres (surtout inférieurs) Troubles urinaires (blocages, urgences, fuites), troubles de la défécation, troubles génitaux (troubles érectiles) Signe de Lhermitte (paresthésies des membres lors de la flexion de la nuque)
Autres	Fatigue, intolérance à la chaleur et à la fièvre, douleurs...

ment de l'information, l'atteinte de la mémoire épisodique ou le défaut d'accès au lexique (difficultés à trouver ses mots) existent au stade de CIS chez environ 1 patient sur 3 et chez 80 à 90 % des patients ayant une forme primaire progressive au moment de leur première évaluation neurologique. La fatigue et les troubles de l'humeur sont eux aussi très fréquemment rencontrés à ce stade.

Au stade précoce de la SEP, les symptômes neurologiques restent généralement limités. Il s'agit d'atteintes sensitives ou de symptômes visuels modérés, par opposition à d'autres maladies du système nerveux telles que les troubles du spectre des neuro-myélites optiques où l'atteinte des voies longues est volontiers motrice et les névrites optiques souvent très sévères. De même, le développement des lésions de SEP est subaigu et épargne relativement la substance grise en début de maladie, ce qui évite des symptômes très "bruyants" ou des atteintes neurologiques plus complexes comme dans les accidents vasculaires cérébraux. Il n'est en effet pas habituel de rencontrer des symptômes de survenue brutale ou des syndromes corticaux comme des aphasies*, des négligences d'un hémicorps et des hémianopsies dans la SEP. Enfin, l'absence d'œdème dans la plupart des lésions de SEP explique

qu'il n'y a pas d'effet de masse comme en cas de lésion expansive cérébrale (tumeur, hémorragie, etc.). Néanmoins, des formes de début rares et très inflammatoires de SEP existent : lésions pseudotumorales et encéphalomyélites aiguës disséminées*, début aigu, crises d'épilepsie, symptômes corticaux ou effet de masse. Les patients pédiatriques peuvent aussi présenter des symptômes d'encéphalopathie (troubles de la conscience, épilepsie, etc.) et des atteintes plurifocales plus fréquentes que dans les formes à début adulte (plus de 50 % des cas).

Des premiers symptômes à la prise en charge médicale

Ces symptômes conduisent généralement à une consultation rapide, surtout lorsqu'ils sont importants et s'aggravent en quelques jours. Néanmoins, plusieurs facteurs modifient ce délai. Certains sont propres au patient (non-reconnaissance des symptômes, crainte du diagnostic, etc.), certains au système de soins (accessibilité du généraliste, du neurologue, de l'IRM, etc.). D'autres, enfin, sont propres aux symptômes comme pour la forme primaire progressive où la discrétion des premiers signes allonge considérablement le délai avant le diagnostic.

Dans un travail lorrain portant sur une cohorte exhaustive de patients avec SEP à début rémittent dont les premiers symptômes sont apparus entre 2000 et 2020, le délai médian entre ces symptômes et le début de la prise en charge médicale est de 2,4 mois, mais des extrêmes dépassant les 10 ans sont possibles. Une fois la prise en charge médicale amorcée, le parcours jusqu'au diagnostic peut être long, mais dépend cette fois largement des critères diagnostiques en vigueur qui permettront d'affirmer l'existence de la maladie. Ces délais ne sont pas anodins pour le vécu des patients. Un travail italien mené chez des patients présentant des premiers signes de SEP dans les années 2000 et acceptant de passer des tests d'anxiété et de dépression montre que 43 % sont anxieux au moment de la prise en charge diagnostique, et 11 % dépressifs. Cette anxiété s'améliore un peu dans les 6 mois suivants, la dépression, non. Plusieurs travaux montrent que le vécu émotionnel et anxieux est constamment meilleur si le diagnostic est posé rapidement. Et les patients sont très majoritairement demandeurs d'une information claire sur la nature de la maladie et de sa prise en charge, leur satisfaction est donc augmentée si celle-ci est délivrée par le médecin et s'il existe des dispositifs d'accompagnement (réseaux

de santé, infirmière référente, etc.). Du délai avant le diagnostic dépend aussi la précocité de la prise en charge thérapeutique, garante de son efficacité. Des efforts sont nécessaires pour raccourcir l'accès au neurologue et à l'IRM, mais aussi pour diminuer l'exigence des critères diagnostiques. Ceux-ci doivent éviter de manquer un patient qui évoluera (sous-diagnostic), mais aussi de diagnostiquer par excès des patients qui n'évolueront plus et qui ne doivent pas recevoir de traitement de fond (sur-diagnostic).

Diagnostic

Les premières versions des critères permettant d'affirmer une SEP datent des années 1950 et elles se sont enrichies au fur et à mesure des années en intégrant les données de la ponction lombaire dans les années 1960 et les données IRM dans les années 1980-1990. En 2001, les critères de McDonald (du nom du neurologue qui a coordonné leur publication) se sont imposés comme référence dans le monde entier. Ces critères ont été révisés 3 fois depuis, pour la dernière fois en 2017. De nombreux travaux scientifiques ont en effet modifié les signes recherchés en IRM et le rôle des données de la ponction lombaire, permettant la réunion plus rapide des critères. Sur les données des patients

lorrains, par exemple, le diagnostic de SEP rémittente après un CIS était porté chez 54 % des patients au début de la prise en charge médicale avec les critères de 2017, alors que ces critères n'étaient réunis que chez 30 à 36 % des patients seulement avec les précédentes versions. Le gain de temps avec la dernière version par rapport aux 3 autres était de 4 mois environ.

Les principes des critères de McDonald sont : l'élimination des diagnostics différentiels et la réunion de critères permettant d'affirmer la dissémination spatiale et la dissémination temporelle des lésions. Le [tableau III](#), détaille ces critères pour la version 2017, actuellement en vigueur, et le [tableau IV](#) reprend le rôle de chaque examen complémentaire dans la démarche

Tableau III. Critères de disséminations spatiale et temporelle pour le diagnostic de SEP selon les critères de McDonald 2017.	
SEP à début rémittent	La dissémination spatiale peut être affirmée par : ≥ 2 sites anatomiques cliniques touchés (moelle, nerf optique, cervelet, etc.) au cours d'une ou plusieurs poussées ou ≥ 2 sites anatomiques IRM touchés (au moins 1 lésion dans chaque site) parmi les 4 : périventriculaire, juxtacortical, infratentorial (cervelet ou tronc cérébral), moelle épinière
	La dissémination temporelle peut être affirmée par : ≥ 2 poussées cliniques (au moins 1 mois entre le début de chacune) ou Apparition d'une lésion sur une IRM de suivi faite n'importe quand par rapport à la première IRM ou Au cours d'une seule IRM : coexistence d'au moins 1 lésion ne prenant pas le contraste (ancienne) et d'au moins 1 prenant le contraste (récente) En l'absence de ces critères, la présence d'une synthèse d'immunoglobulines G dans le LCS peut s'y substituer
SEP primaire progressive	La dissémination temporelle doit être affirmée par : ≥ 1 an de progression du handicap indépendamment des poussées
	La dissémination spatiale doit être affirmée par la présence d'au moins 2 critères parmi les 3 suivants : <ul style="list-style-type: none">• ≥ 1 site anatomique IRM touché (au moins 1 lésion) parmi les 3 : périventriculaire, juxtacortical, infratentorial (cervelet ou tronc cérébral)• ≥ 2 lésions dans la moelle épinière• Présence d'une synthèse d'immunoglobulines G dans le LCS

Tableau IV. Examens complémentaires possibles pour établir le diagnostic de SEP.

Examen	Résultats
IRM de l'encéphale (cerveau, tronc cérébral, cervelet, nerfs optiques) et de la moelle épinière	<p>Recherche essentiellement des lésions démyélinisantes : les "plaques". Elles sont en "hypersignal" (blanche) sur une séquence (une manière de faire l'image) appelée "T2". Lors de leur apparition, elles s'accompagnent d'une prise de contraste sur la séquence dite "T1". Le produit de contraste injecté dans les veines se fixe dans le tissu cérébral inflammé. Cette prise de contraste disparaît après quelques semaines avec la résolution de l'inflammation. En revanche, les hypersignaux T2 peuvent diminuer de taille avec le temps, mais ne disparaissent habituellement pas car ils correspondent à l'évolution vers la cicatrice du tissu lésé. Cela permet leur dépistage, même des années plus tard, et aide au diagnostic. Ces hypersignaux ont généralement un aspect particulier qui les distingue des hypersignaux dus à des AVC ou à des tumeurs cérébrales notamment. Ils peuvent se situer à peu près dans tout le SNC, mais certains sites typiques sont plus fréquemment touchés, comme la substance blanche autour des ventricules, celle jouxtant le cortex ou celle dans le cervelet et le tronc cérébral. La moelle épinière est volontiers atteinte sur de petits segments (myélites courtes et partielles). Les nerfs optiques peuvent être atteints par les lésions, mais ne sont pas systématiquement analysables sur les IRM encéphaliques.</p> <p>Au moment d'une première poussée inflammatoire, l'IRM cérébrale montre la lésion à l'origine des symptômes, mais aussi dans 50 à 70 % des cas des lésions démyélinisantes asymptomatiques (d'autant plus fréquemment qu'il y a évolution en SEP ensuite). Ces lésions sont généralement dans la substance blanche profonde, moins fréquemment dans les régions typiques servant au diagnostic. Dans ce cas, elles sont plus volontiers périventriculaires que juxtacorticales, infratentorielles ou médullaires. Les prises de contraste existent pour moins de 1 lésion asymptomatique sur 10.</p> <p>Dans la forme primaire progressive de SEP, les lésions encéphaliques typiques sont généralement moins nombreuses qu'en début de forme rémittente, mais touchent les mêmes régions. Les lésions médullaires sont en revanche plus fréquentes. Tous ces hypersignaux ont souvent d'emblée des caractéristiques témoignant de leur ancienneté (atrophie focale lésionnelle, absence de prise de contraste).</p>
Ponction lombaire	<p>Cet examen permet l'analyse des molécules du LCS qui s'interpose entre l'encéphale, la moelle épinière et les méninges. En cas d'inflammation du SNC, une isoélectrofocalisation des immunoglobulines peut mettre en évidence des bandes dites "oligoclonales" d'immunoglobulines G synthétisées par les méninges et absentes dans le sang ou de chaînes légères kappa.</p> <p>Au moment de la première poussée, l'étude du LCS retrouve une synthèse méningée d'immunoglobulines G dans 75 % des cas (d'autant plus fréquemment qu'il y a évolution en SEP ensuite). Cette proportion est portée à 80-95 % en cas de SEP primaire progressive.</p>
Bilan sanguin	<p>Dans la SEP, aucune molécule ou cellule n'est spécifiquement retrouvée dans le sang, contrairement à d'autres maladies infectieuses ou inflammatoires comme le lupus ou les troubles du spectre des neuromyérites optiques. Cet examen permet donc d'éliminer un certain nombre de diagnostics différentiels</p> <p style="text-align: right;">..../...</p>

..... Consultation ophtalmologique	<p>La recherche d'un œdème inflammatoire à l'émergence du nerf optique sur la rétine ou lors de la mesure de l'épaisseur de celle-ci en scanner de la rétine des yeux (OCT) est essentielle en cas de suspicion de névrite optique. Cet examen élimine aussi d'autres diagnostics, et il permet parfois de constater des neuropathies optiques anciennes passées inaperçues.</p> <p>L'étude des mouvements oculaires permet aussi de confirmer certaines diplopies et des nystagmus qui peuvent être le signe de lésions de SEP dans le tronc cérébral.</p>
Potentiels évoqués (PE)	<p>Fréquemment utilisés dans le passé, ces examens mesurent la transmission de l'influx nerveux dans les neurones sensitifs (PE somesthésiques) ou visuels (PE visuels). En cas de lésion de SEP affectant ces neurones, cette transmission est ralentie.</p>

diagnostique. Ces critères seront actualisés fin 2024.

On comprend à la lecture des critères de disséminations spatiale et temporelle que le diagnostic ne peut pas toujours être porté avec certitude juste après les premiers symptômes. C'est le cas lorsque les lésions IRM sont trop peu nombreuses pour éliminer avec certitude la possibilité d'une poussée qui restera isolée

à vie et ne doit pas faire porter le diagnostic de SEP. Le neurologue doit alors amorcer un suivi clinique et IRM, généralement tous les 6 à 12 mois pour mettre en évidence au plus vite une évolutivité qui permettra de poser le diagnostic. Après quelques années sans nouvelles lésions, ce suivi peut être interrompu, le risque d'évolutivité très à distance étant faible (mais pas nul).



Une reprise d'annonce est-elle nécessaire
après celle faite par le neurologue ?

Béatrice de Sèze vous répond.





J'accompagnais mon mari
depuis quelques années
à ses rendez-vous
avec le neurologue quand
j'ai été diagnostiquée.

Après le diagnostic, il nous a fallu
6 mois-1 an pour digérer
la nouvelle et que nos vies
reprennent le dessus,
tant d'un point de vue
professionnel que conjugal.

Jean-Philippe et Pascale R.



PENSÉE PHILOSOPHIQUE

Régis Aubry

La clinique, c'est-à-dire l'écoute des personnes malades, le dialogue avec elles, et leur examen est encore la base du diagnostic, qui est confirmé par des examens complémentaires. Ce diagnostic doit être annoncé avec prudence, tact et mesure. L'annonce est un processus qui s'inscrit dans le temps, permettant au malade de s'adapter au bouleversement que constitue cette maladie.

CHAPITRE 3

Comment la SEP évolue-t-elle ?



Jonathan Ciron
Toulouse¹



Françoise Durand-Dubief
Lyon²

Deux profils évolutifs différents de SEP sont décrits : les formes récurrentes-rémittentes et les formes progressives d'emblée ou secondairement progressives. Le pronostic de la SEP dépend de la forme évolutive, mais il reste très variable d'une personne à l'autre au sein d'une même forme évolutive. En effet, l'évolution de la SEP est conditionnée par d'assez nombreux facteurs pronostiques, qui sont à l'heure actuelle essentiellement des facteurs cliniques et des facteurs d'imagerie. Certains facteurs pronostiques sont disponibles dès le diagnostic de la maladie, alors que d'autres s'apprécient au cours du suivi, la persistance d'une activité de la SEP malgré un traitement de fond, par exemple.

¹Département de neurologie, CRC SEP, CHU de Toulouse et INFINITY, Inserm UMR 1291, université Toulouse III.

²Service de sclérose en plaques, des pathologies de la myéline et neuro-inflammation, Groupement hospitalier Est, CHU de Lyon.

Évolution de la SEP

Formes évolutives

Classiquement, 2 grands profils évolutifs sont distingués dans la SEP : les formes récurrentes-rémittentes et les formes progressives.

Les formes récurrentes-rémittentes sont caractérisées par la survenue de poussées (les "réurrences"), qui peuvent régresser partiellement ou complètement (la "rémission"). Ces poussées sont la traduction clinique des mécanismes inflammatoires focaux* de la SEP.

Les formes progressives sont caractérisées par une aggravation régulière du handicap, indépendamment des poussées. Cette évolution progressive est liée aux mécanismes dégénératifs de la SEP, qui sont eux-mêmes la conséquence d'une inflammation différente car à la fois plus diffuse et plus compartimentée dans le système nerveux central (SNC).

Les connaissances accumulées ces dernières années ont montré que la frontière entre ces formes évolutives n'est pas hermétique : les formes récurrentes-rémittentes peuvent aussi comporter des phénomènes d'aggravation clinique survenant indépendamment de l'activité inflammatoire focale de la SEP. Inversement, des poussées peuvent émailler l'évolu-

tion des formes progressives, même si elles sont généralement peu fréquentes dans ces formes évolutives et peu pourvoyeuses de l'aggravation clinique observée dans les formes progressives.

La classification actuelle des formes évolutives est celle proposée par F. Lublin en 2013. Elle s'intéresse aux 2 dimensions de la maladie : d'une part, l'activité inflammatoire, définie par les poussées et l'activité sur l'IRM (nouvelle(s) lésion(s), lésion(s) rehaussée(s) par le produit de contraste), et, d'autre part, l'évaluation de la progression du handicap. Dans l'esprit de cette classification, il est recommandé d'effectuer annuellement une évaluation clinique et une IRM pour déterminer si la SEP est active et s'il y a une progression du handicap.

Ainsi, les formes récurrentes-rémittentes sont caractérisées comme étant actives ou non selon l'existence ou non d'une activité inflammatoire (au moins une poussée ou au moins une nouvelle lésion sur l'IRM) sur la période évaluée (*figure 1A*).

Les formes progressives sont toutes regroupées dans cette classification, qu'elles soient progressives primaires ou secondairement progressives (suivant une phase récurrente-rémittente). Elles sont caractérisées selon l'existence ou non d'une activité inflammatoire et selon l'existence ou

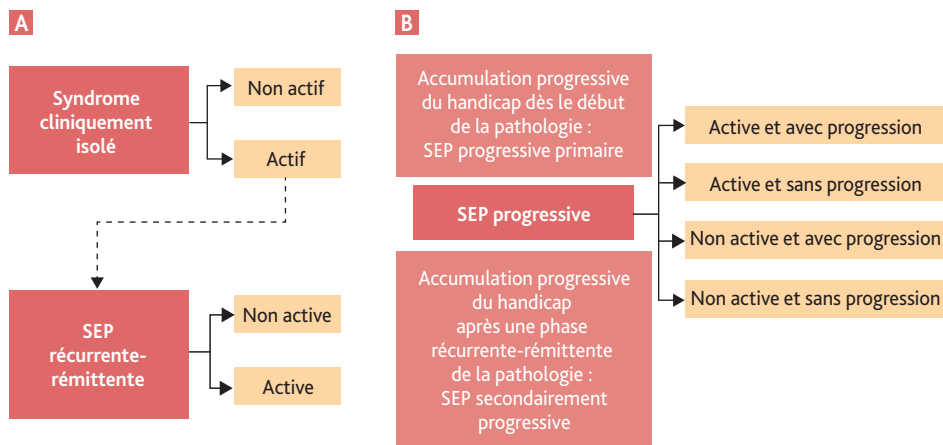


Figure 1. A. Classification des SEP récurrentes-rémittentes. B. Classification des SEP progressives.

non d'une progression du handicap sur la période évaluée. L'évaluation d'une SEP progressive aboutit donc à l'une des 4 situations suivantes : active avec progression, active sans progression, non active avec progression, non active sans progression (*figure 1B*).

Évolution du handicap

Le pronostic de la SEP est directement lié à l'accumulation du handicap neurologique, qui n'est pas systématique. La principale échelle pour évaluer ce handicap est le score EDSS* (*Expanded Disability Status Scale*). Cette échelle se base sur une combinaison de données de l'examen clinique, de capacités ambulaires et d'activités de la vie quotidienne. Elle est multidimensionnelle, mais les

troubles moteurs ont un poids prépondérant. Inversement, la fatigue et les douleurs, qui sont pourtant fréquentes dans la maladie, ne sont pas prises en compte.

Malgré toutes les limites bien connues du score EDSS, incluant une reproductibilité interévaluateur imparfaite, cette échelle reste une référence aussi bien pour le suivi en pratique courante que pour les essais thérapeutiques. D'autres tests sont aussi couramment utilisés dans les études et de plus en plus souvent dans le soin courant : le *Nine Hole Peg Test* (NHPT) pour évaluer la dextérité manuelle, le *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) pour évaluer l'aspect cognitif et notamment la vitesse de traitement de l'information, et des tests de



SEP récurrente-rémittente et SEP secondairement progressive : quelles sont les différences et les similitudes ?

Pierre Labauge¹



La classification actuelle retient toujours une division entre SEP à forme récurrente-rémittente (SEP-RR) et à forme secondairement progressive (SEP-SP). La forme RR est définie par la survenue de poussées, le plus souvent régressives, avec ou non un traitement par corticothérapie de durée brève. Le risque de séquelles post-poussées est estimé à 40 % des patients. La forme SP est classiquement définie par la survenue d'une majoration de la gêne à la marche sur plus d'une année de suivi chez les patients ayant commencé par une SEP-RR.

Cette division, qui permet d'expliquer ces 2 formes de la maladie, n'est pas aussi dichotomique dans la vie réelle. En effet, au cours d'une forme RR, la majoration progressive de symptômes dits "invisibles" (fatigue, troubles urinaires, atteinte cognitive) est considérée comme étant des prodromes* (symptômes peu spécifiques qui précèdent l'apparition des symptômes typiques de la maladie) de survenue d'une forme progressive. Actuellement, on retient la notion de PIRA (*Progression Independent of Relapse Activity*), qui correspond à l'aggravation progressive et de durée transitoire, d'une majoration de la gêne à la marche, au cours d'une SEP-RR. Le terme de RAW (*Relapse-Associated Worsening*) définit l'aggravation d'une gêne motrice après la survenue d'une poussée dans des formes RR. Ainsi, cette notion de prodromes et de PIRA-RAW montre que la limite entre SEP-RR et SEP-SP n'est pas aussi schématique que précédemment retenue.

Il existe néanmoins certaines différences entre SEP-RR et SEP-SP. En effet, les biomarqueurs IRM (SEL et RIM), biologiques (élévation de la GFAP sérique) et les données neuropathologiques (prédominance inflammatoire au niveau cortical) sont des marqueurs de la SEP-SP, pas de la SEP-RR. Cela explique probablement les différences de possibilités thérapeutiques, nombreuses dans les formes RR et plus limitées dans les formes SP.

¹ CRC SEP, CHU de Montpellier.

marche (test de marche sur 6 minutes, par exemple).

L'accumulation du handicap lié à la SEP se constitue selon 2 mécanismes différents, qui peuvent s'associer : les séquelles des poussées et la progression indépendante des poussées (appelée dans la littérature médicale "PIRA" pour *Progression Independent of Relapse Activity*). La PIRA est le mécanisme principal d'aggravation des patients présentant une forme progressive primaire ou secondaire de SEP. Dans les formes récurrentes-rémittentes de SEP, l'accent a longtemps été mis sur l'aggravation par séquelles des poussées, mais plusieurs travaux récents ont montré que même dans ces formes évolutives, la PIRA peut contribuer encore plus que les séquelles des poussées à l'aggravation clinique des patients.

Les traitements de fond actuels ont un effet préventif des poussées, donc des séquelles pouvant en découler, alors que leur effet préventif sur la progression indépendante des poussées est plus modeste. La forme évolutive de la SEP est donc un déterminant majeur du pronostic : les formes récurrentes-rémittentes sont de meilleur pronostic que les formes progressives car leur histoire naturelle est plus susceptible d'être modifiée par les traitements de fond.

Données évolutives des cohortes* historiques non traitées

La SEP commence dans environ 85 % des cas par la forme récurrente-rémittente et dans environ 15 % des cas par la forme progressive primaire.

L'histoire naturelle de la SEP a été décrite par l'observation de plusieurs cohortes historiques de patients pris en charge pour une SEP avant que les premiers traitements de fond validés soient disponibles. Ces cohortes ont notamment montré qu'en l'absence de traitement de fond, une majorité des patients avec une SEP initialement récurrente-rémittente finit par évoluer vers une forme secondairement progressive.

Les principales cohortes historiques étudiées sont la cohorte suédoise de Göteborg, la canadienne de London Ontario, la canadienne de British Columbia et les françaises de Lyon et de Lorraine.

Dans ces cohortes, le délai médian avant que la SEP récurrente-rémittente évolue vers une forme secondairement progressive était compris entre 15 et 20 ans. En revanche, certains patients n'évoluaient pas vers une forme secondairement progressive, même avec une longue durée de suivi.

Le délai médian avant que les patients atteignent un score EDSS de 6,0 (score

qui correspond à la nécessité d'utiliser une aide, par exemple une canne ou une béquille pour marcher au moins 100 mètres) variait d'une cohorte à l'autre selon la répartition entre les formes évolutives de SEP au sein de chaque cohorte : il était de 15 ans dans la cohorte de London Ontario, où 20 % des patients avaient une forme progressive primaire, et de 28 ans dans la cohorte de British Columbia, où seulement 12 % des patients avaient une forme progressive primaire.

L'étude de ces cohortes confirme que le pronostic est très étroitement lié à la forme évolutive de la SEP. Cette donnée est bien illustrée par le devenir des patients dans la cohorte de Lyon : le délai médian pour atteindre un score EDSS de 6,0 était de 23,1 ans pour les patients avec une SEP récurrente-rémittente, et de 7,1 ans pour les patients avec une SEP progressive primaire.

Les données des cohortes de Lyon et de Rennes ont aussi conduit au concept d'une maladie avec 2 phases indépendantes l'une de l'autre pour les patients ayant une SEP récurrente-rémittente. La phase secondairement progressive a une évolution apparaissant "amnésique" de la phase récurrente-rémittente : dans ces 2 cohortes, le nombre et la fréquence des poussées en phase récurrente-rémittente n'avaient pas d'impact

sur l'évolution du handicap une fois la pathologie passée en phase secondairement progressive.

Les poussées peuvent donc générer du handicap sur le court terme en raison des séquelles pouvant en résulter, mais elles ont peu d'impact sur la progression du handicap à long terme. De plus, l'analyse des patients ayant une forme progressive primaire de SEP montre que d'éventuelles poussées surajoutées à l'évolution progressive ne modifient pas significativement la cinétique de progression du handicap. Toutes ces données soulignent le faible poids des poussées dans l'évolution du handicap quand la SEP est de forme progressive, qu'il s'agisse d'une forme secondairement progressive ou d'une forme progressive primaire.

Données évolutives des cohortes récentes ayant bénéficié des thérapies

Plusieurs travaux montrent que le pronostic de la SEP s'est nettement amélioré depuis la mise à disposition des traitements de fond dans les années 1990. En effet, les données des cohortes récentes ayant pu bénéficier des traitements de fond montrent un allongement du délai de passage en forme secondairement progressive par rapport aux données des cohortes historiques. Par exemple, ce délai



TÉMOIGNAGE : PATIENT

***“La SEP n’est pas un combat,
il faut apprendre à vivre avec.”***

Paul-Henri Neyrand¹



Je suis professeur documentaliste dans un lycée où je suis aussi référent handicap. J’ai été diagnostiqué en octobre 2015 à l’âge de 28 ans avec une forme primaire progressive. Depuis quelques années, j’avais des troubles érectiles, “psychologiques” d’après un urologue, de l’équilibre, de la marche et vésico-sphinctériens. J’avais aussi une gêne oculaire, que je pensais due à ma myopie. Un jour, j’ai essayé de courir pour attraper un bus et mes jambes n’ont pas bougé. J’ai d’abord pensé à un manque de condition physique, que je devais me remettre au sport. J’en ai alors parlé à mon père, médecin hospitalier, qui m’a pris 2 rendez-vous : l’un avec un radiologue pour une IRM et l’autre avec une neurologue. Elle a aussitôt posé le diagnostic. J’ai la chance d’avoir un père médecin et une mère infirmière qui ont compris que j’avais une SEP et que j’aurais besoin d’être entouré. Aujourd’hui, je n’ai pas de nouveaux symptômes, mais la neuropathie optique s’est aggravée. En revanche, les troubles vésicosphinctériens sont restés stables et les troubles érectiles ont disparu. La marche s’est dégradée, puis s’est améliorée à la suite d’un séjour en centre de rééducation. Dans la SEP, nous ne sommes pas voués à nous détériorer, nous pouvons aussi récupérer.

Je n’ai pas de souvenir de l’annonce du diagnostic. Une fois le mot “sclérose en plaques” prononcé, j’ai eu un *black-out* jusqu’à cette phrase de la neurologue : “Vous pourrez demander une reconnaissance travailleur handicapé, une RQTH.” À ce moment-là, j’ai compris que ma vie prenait un tournant et je me suis effondré. Cependant, j’ai accepté le diagnostic dès le premier jour d’hospitalisation, le lendemain de l’annonce. Mais c’est en février 2016 que j’ai pris conscience de ce que cela signifiait. J’ai alors contacté la psychologue, rencontrée lors de mon hospitalisation, et nous avons fait un important travail de fond. L’enjeu était d’apprendre à vivre avec ma maladie. Aujourd’hui, je vis bien, je suis serein.

Mes amis ont su rapidement que j’avais une SEP, ils ont eu des réactions très différentes, mais ils sont toujours là, ce qui est très important pour mon équilibre.

.../...

Aujourd'hui, j'ai évolué dans ma façon d'annoncer ma maladie et je ne la cache plus. C'est le travail psychologique qui m'a aidé à avancer sur ce point. Ce qui est compliqué, c'est quand les personnes nous renvoient à la maladie.

Professionnellement, la SEP m'a ouvert des opportunités. La RQTH m'a permis de passer le CAPES avec un aménagement de l'épreuve. J'ai réussi à devenir professeur et je suis très heureux au travail.

La SEP m'apporte plus qu'elle ne m'enlève. Bien sûr, j'ai des symptômes pénibles, la maladie m'oblige à m'adapter, mais elle ne me limite en rien. Je fais un métier que j'adore et je mène les projets que j'ai envie de mener. L'important est d'apprendre à s'aimer, c'est-à-dire apprendre à faire des choses pour soi, se faire plaisir.

Ce qu'il faut retenir, c'est que nous ne sommes pas des "handicapés", mais des "personnes capables autrement" !



¹ Patient partenaire, Lyon.

est de 23 ans dans une analyse des patients du registre suédois de la SEP, et le délai pour atteindre un score EDSS de 6,0 est d'environ 30 ans.

L'étude de la base nationale de données de l'Observatoire français de la sclérose en plaques (OFSEP) aboutit à des résultats similaires : en 2017, le délai médian de passage en forme secondairement progressive était de 25,3 ans ; en 2022, il était de 28 ans, ce qui suggère que le pronostic continue de s'améliorer.

L'amélioration du pronostic dans les cohortes ayant bénéficié d'un traitement de fond est également suggérée par la comparaison des époques au sein d'une même cohorte.

L'étude du registre danois de la SEP documente une amélioration du pronostic dans la cohorte récente, en parallèle d'un diagnostic plus précoce et d'une instauration plus précoce d'un traitement de fond. Le temps pour atteindre un score EDSS de 4,0 ou de 6,0 (réduction du périmètre de marche) était significativement plus long pour la cohorte ayant commencé la maladie entre 2006 et 2010 que pour celle l'ayant débutée entre 1996 et 2000.

De même, le délai médian avant un score EDSS de 6,0 était de 29,8 ans dans une cohorte norvégienne, mais il était significativement plus long pour les patients diagnostiqués après 2006.

De même encore, les données du registre suédois de la SEP montrent que pour les patients ayant une forme récurrente-rémittente, un diagnostic survenant une année plus tard aboutit à une diminution du risque d'atteindre les scores EDSS de 4,0 et de 6,0. Cette diminution du risque évolutif n'était pas constatée dans le groupe des patients ayant une forme progressive primaire. Comme il n'existe pas de traitement de fond efficace dans les formes progressives primaires, cette différence de changement du pronostic entre les 2 formes évolutives suggère que c'est l'efficacité des traitements de fond qui explique, au moins en partie, l'amélioration du pronostic constatée dans les périodes récentes pour les patients ayant une SEP récurrente-rémittente.

SEP pédiatrique

La SEP pédiatrique est définie comme étant une SEP qui survient chez un patient âgé de moins de 18 ans. À noter qu'un début de SEP avant l'âge de 10 ans est très peu fréquent. La SEP pédiatrique a une incidence de 0,07-2,6/100 000 (soit entre 25 et 30 nouveaux cas par an en France) et fait donc partie des maladies rares. Le sex-ratio est de 1,8 fille pour 1 garçon.

La plupart des formes cliniques chez l'enfant sont de type récurrent-

rémittent. La présentation clinique initiale peut correspondre à une neuropathie optique le plus souvent unilatérale, une myélite, une atteinte préférentielle de la fosse cérébrale postérieure (ophtalmoplégie internucléaire, ataxie*, etc.).

Il n'y a pas de critères diagnostiques spécifiques pour la SEP pédiatrique. Les critères diagnostiques de la SEP de l'adulte et les critères de McDonald révisés de 2017 sont ceux utilisés, mais ils ne peuvent pas être appliqués lors du premier épisode clinique chez l'enfant de moins de 10 ans, au risque de se tromper de diagnostic. En effet, il est très important d'être prudent quant au diagnostic de SEP chez l'enfant, car il existe des diagnostics différentiels à éliminer. Parmi eux, l'encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM) correspond à un épisode unique de démyélinisation*, en général cliniquement sévère et possiblement associée à la présence d'anticorps antiglycoprotéine de la myéline* oligodendrocytaire (anti-MOG). Les autres diagnostics différentiels sont les manifestations des maladies associées aux anticorps anti-MOG (MOGAD) et les maladies du spectre de la neuromyérite optique (NMOSD). L'analyse des données cliniques, de l'aspect des lésions sur l'IRM cérébrale et médul-

laire, des résultats de la ponction lombaire avec la mise en évidence de bandes oligoclonales*, la mise en évidence d'anticorps spécifiques dans le sang ainsi que la négativité du bilan auto-immun aident au diagnostic.

La problématique principale de la SEP de l'enfant reste le pronostic, notamment sur le plan cognitif et le retentissement socioprofessionnel. En effet, dans la SEP de l'enfant, la récupération après les poussées est meilleure que chez l'adulte, et elle est d'autant plus importante que le patient est jeune. Toutefois, le taux annuel des poussées est 2 à 3 fois supérieur et la charge lésionnelle plus importante chez les enfants que chez les adultes. Chez l'enfant, l'accumulation du handicap est plutôt liée aux séquelles des poussées qu'à une véritable progression indépendante des poussées, cette dernière restant peu fréquente. Dans l'évolution des SEP pédiatriques, même si le délai pour atteindre le score EDSS de 4,0 (limitation du périmètre de marche à 500 mètres) est plus long, cette limitation survient 10 ans plus tôt que pour la population adulte (31 ans versus 41 ans) dans les populations non traitées. De plus, à l'âge de 50 ans, le pronostic des SEP de début pédiatrique est moins bon que celui des SEP de début adulte, avec un score EDSS plus élevé et plus de formes secondairement progressives.

Par ailleurs, l'atteinte cognitive (troubles de la concentration, de la mémoire, de l'attention), se traduisant par des difficultés scolaires et de l'apprentissage, est fréquente et présente chez 30 à 50 % des SEP pédiatriques. D'un point de vue IRM, l'atrophie cérébrale est amplifiée par l'altération de la croissance du cerveau en formation s'ajoutant aux processus physiopathologiques de la maladie. Parallèlement, il existe un impact neuropsychologique important du diagnostic de SEP pédiatrique. La fatigue est rapportée chez 1 enfant sur 2 et il existe plus de comorbidités* (association de 2 pathologies) psychiatriques, telles que la dépression et l'anxiété. Il y a donc un impact éducationnel et socio-économique de la SEP pédiatrique : les enfants atteints d'une SEP font moins d'études supérieures, ont plus de risque de ne pas travailler dans leur future vie professionnelle et ont plus de risque d'être en arrêt maladie. Ces difficultés demandent d'être dépitées au plus tôt afin de mettre en place une prise en charge spécifique et éventuellement de proposer des aménagements scolaires.

À noter que toutes ces données de la maladie ont été obtenues avant la mise à disposition des traitements de fond dans les formes pédiatriques.

Des études plus récentes, notamment réalisées chez des patients pédiatriques de diagnostic récent, montrent un meilleur pronostic, en lien dorénavant avec l'utilisation de traitements de fond. Ces derniers sont essentiels pour éviter la survenue de nouvelles poussées et de nouvelles lésions à l'IRM, pour préserver les capacités physiques et cognitives ainsi que la qualité de vie des jeunes patients. Un certain nombre de médicaments ont obtenu une autorisation pour la SEP pédiatrique en 1^{re} ou en 2^e intention. Toutefois, la discussion actuelle est celle de l'instauration d'un traitement d'efficacité modérée ou de haute efficacité d'emblée. La décision du choix du traitement de fond doit être une décision partagée entre le neurologue, le patient et la famille. Par ailleurs, la prise en charge globale de l'enfant est également importante avec des évaluations cognitives régulières, jouer sur des éléments environnementaux (nutrition, activité physique, sommeil) et la prise en charge de l'entourage.

SEP de début tardif

La SEP de début tardif est définie par la survenue des premiers symptômes après l'âge de 50 ans. Le taux de prévalence est variable mais semble être aux alentours de 5 %. Le sex-ratio

est toujours avec une prédominance féminine mais moindre avec 64 % de femmes parmi les SEP à début tardif. Le début est dans 50 % des cas de forme récurrente-rémittente et dans 50 % des cas de forme progressive primaire, contrairement aux 85 % et 15 % respectifs pour la SEP débutant chez l'adulte jeune. On notera d'ailleurs une prédominance masculine dans les formes progressives à début tardif.

La présentation clinique habituelle correspond à une atteinte motrice prédominante par rapport aux troubles sensitifs, visuels et autres.

Les phénomènes inflammatoires sont moins fréquents avec l'âge. Ainsi, il y a moins de poussées et moins d'activité inflammatoire focale à l'IRM. Le taux d'atrophie cérébrale est plus important, en lien avec la SEP elle-même, mais également avec la participation éventuelle de comorbidités, notamment cardiovasculaires (hypertension artérielle, cardiopathies). La récupération des poussées est quant à elle moins bonne avec l'âge.

Le délai moyen pour atteindre un score EDSS de 6,0 est plus court dans la SEP à début tardif, mais l'âge moyen au score EDSS de 6,0 est plus élevé.

La question reste celle du traitement de fond à instaurer et à poursuivre ou non après l'âge de 50 ans.

Les traitements de fond diminuent significativement le risque de poussée, même à cet âge-là malgré la moindre activité inflammatoire, mais il n'est pas constaté de bénéfice sur l'accumulation du handicap dans les études disponibles. De plus, la tolérance des traitements de fond reste un problème chez les patients plus âgés qui présentent plus fréquemment une diminution du taux des anticorps (notamment des immunoglobulines G), donc une augmentation du risque infectieux. De même, il faut prendre en compte le risque de cancer qui augmente avec l'âge, indépendamment de la SEP et de ses traitements. Ainsi, la question de l'instauration ou de la poursuite ou de la désescalade thérapeutique reste une problématique à discuter avec le patient en fonction du contexte.

Facteurs pronostiques (figure 2)

Facteurs épidémiologiques et cliniques

Certains facteurs épidémiologiques et cliniques sont associés à un moins bon pronostic : le sexe masculin, un âge de début plus tardif de la SEP, une récupération incomplète des premières poussées, la présence de comorbidités (tabagisme, obésité, maladies cardiovasculaires,

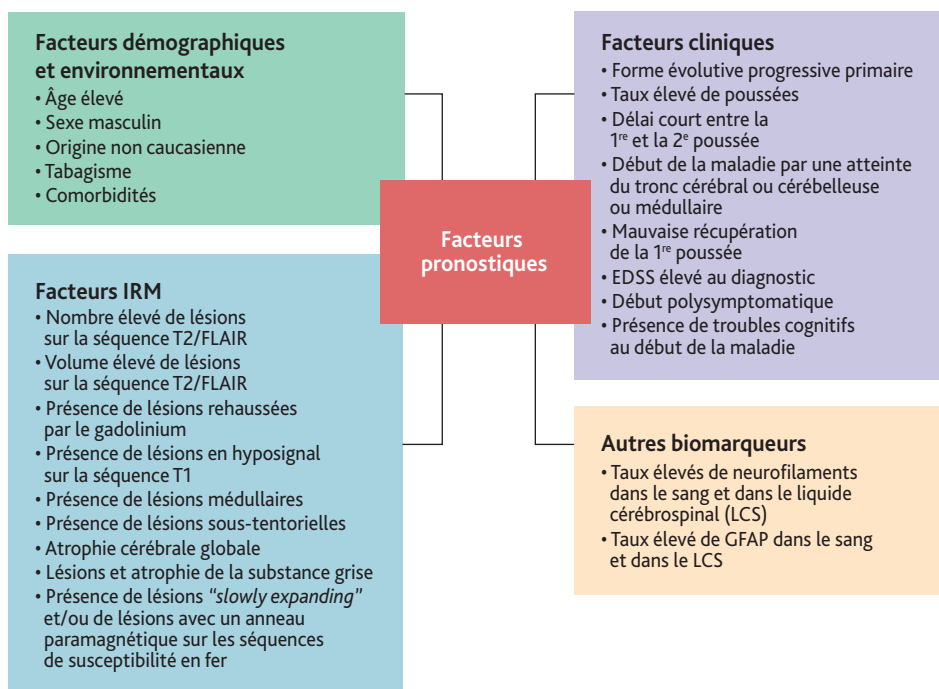


Figure 2. Facteurs pronostiques.

dépression), une symptomatologie initiale motrice, la présence d'une atteinte cognitive dès le début de la maladie et une poussée inaugurale occasionnant plusieurs troubles neurologiques différents. Leur poids sur le pronostic est toutefois moins important que le poids des données de l'IRM dans les études récentes.

La survenue d'une poussée est également un facteur pronostique important. L'impact d'une poussée sur le pronostic à court terme est bien documenté grâce à une étude ayant montré qu'une poussée occasionne des séquelles dans environ 40 % des cas, donc une aggravation de l'état neurologique des patients. Cela souligne l'importance des traitements de fond, dont un des objectifs est de prévenir une activité inflammatoire de la maladie, donc la survenue de poussées. La survenue d'une poussée est également un facteur pronostique sur le long terme. Plusieurs travaux ont montré que ce sont surtout les poussées des premières années de la maladie qui ont un impact pronostique, probablement car elles témoignent d'une plus grande sévérité de la SEP en termes d'activité inflammatoire, donc d'un plus grand risque de séquelles supplémentaires au gré des poussées. Inversement, les poussées survenant plus tardivement ont un impact pronostique moins fort, probablement parce que, à ce stade,

l'aggravation clinique dépend surtout de la PIRA (progression indépendante des poussées).

Cela est bien illustré par les données de la cohorte de London Ontario. Le délai médian pour atteindre un score EDSS de 6,0 était de 22,7 ans dans le groupe avec 1 seule poussée dans les 2 premières années de la SEP, de 18,7 ans dans le groupe avec 2 poussées dans les 2 premières années de la SEP, et de 15,1 ans dans le groupe avec au moins 3 poussées dans les 2 premières années de la SEP.

Marqueurs pronostiques IRM

Au-delà des critères diagnostiques, l'IRM apporte de nombreuses informations pronostiques. Les lésions focales de la substance blanche, les "plaques" identifiables en séquences T2/FLAIR, semblent corrélées au moins en partie au handicap. En effet, le volume lésionnel évalué sur une longue période est en relation avec le score EDSS : plus le volume lésionnel est important, plus le risque d'accumuler du handicap et d'évoluer vers une forme secondairement progressive est important. De plus, les lésions visibles en hyposignal T1, appelées "*black holes*", signent une sévérité du processus lésionnel du fait d'une perte axonale importante au sein de ces lésions. Les lésions focales



QUESTION OUVERTE

La SEP rémittente et la SEP progressive sont-elles une même maladie ?

Jean-Christophe Ouallet¹
Hélène Zéphir²



Non, il existe des différences

La SEP rémittente est une forme de la maladie qui évolue sur un mode essentiellement inflammatoire, c'est-à-dire avec des poussées cliniques et de nouvelles lésions, identifiées à l'IRM cérébrale, que l'on considère principalement liées aux globules blancs qui passent du sang vers le système nerveux central (cerveau, tronc cérébral ou moelle épinière) pour l'attaquer. Au contraire, dans la forme progressive, les poussées sont absentes ou rares de même que les nouvelles lésions inflammatoires à l'IRM, c'est pourquoi le patient est souvent surpris par l'aggravation progressive de sa maladie alors que les IRM ne montrent pas de changement.

Mais la réalité est plus complexe que cette simple définition, car la maladie peut être intermédiaire entre ces 2 formes. Grâce à la recherche, on sait aujourd'hui qu'il existe une certaine part fréquente d'aggravation progressive dans la SEP rémittente. Cette part, qui consiste en une aggravation surajoutée du handicap indépendante de la poussée, est difficile à détecter avec certitude par le patient et par le neurologue. La mesure du handicap par l'échelle EDSS, les mesures chiffrées des périmètres de marche, la vitesse de dextérité manuelle ou les tests cognitifs sont alors utiles pour le suivi habituel du neurologue (c'est ce qui permet de définir la progression du handicap en dehors des poussées selon le sigle anglophone PIRA (*Progression Independent of Relapse Activity*)). Cette progression peut être également mise en évidence par des IRM de recherche (spectroscopie, la diffusion ou le transfert de magnétisation) sur un nombre important de patients. Ces IRM montrent une progression statistique des mesures au niveau du cerveau, comme l'atrophie, ou dans des zones apparemment sans lésions sur les séquences habituelles. La progression de la maladie sans lésions inflammatoires nouvelles évidentes s'explique par la sécrétion diffuse de substances solubles

.../...

immunoréactives par les lymphocytes* B (présents au niveau des méninges) et par une activation anormale à l'intérieur du cerveau des cellules de la microglie*, qui sont de nature proche des macrophages* mais qui résident dans le système nerveux central.

Globalement, plus la maladie est récente et chez un sujet jeune, plus elle est dans une forme rémittente et inflammatoire avec une part de progression modérée. Au contraire, plus la maladie est avancée et le patient âgé, plus elle est à risque de se trouver dans une forme progressive peu ou pas inflammatoire. Cependant, cela peut être très variable d'une personne à l'autre.

Oui, il s'agit d'une maladie unique

La SEP s'observe toujours sous 2 formes cliniques, l'une rémittente avec une phase progressive secondaire et l'autre progressive primaire. Or, historiquement, cette description considérait qu'il existait 2 maladies de mécanisme différent, à prédominance inflammatoire pour la forme rémittente et neurodégénérative pour la progressive primaire, avec des différences portant sur l'âge de début de la maladie, sur le sex-ratio et sur la réponse à un traitement de fond anti-inflammatoire. Par la suite, les progrès scientifiques immunohistochimiques ainsi que ceux de l'imagerie cérébrale ont permis des avancées significatives dans la compréhension de la pathologie.

Ainsi la destruction neuronale est observée très précocement, dès le début de la phase rémittente, associée et corrélée à des infiltrats* cellulaires inflammatoires lymphocytaires T et macrophagiques. La perte neuronale s'inscrit ensuite de façon plus large dans un processus continu au-delà de 10 ans de maladie et est alors indépendante de l'expression clinique. Chez les patients à forme rémittente, les lésions inflammatoires focales en substance blanche prédominent avec une rupture de la barrière hématoencéphalique*. Dans la forme progressive, une démyélinisation corticale significative prédomine ainsi qu'une substance blanche dite d'"apparence normale" en IRM, mais qui comprend en réalité une activation macrophagique et microgliale importante et, autour des plaques, une activation macrophagique périphérique d'évolution lente et chronique. On parle d'"inflammation compartimentée" derrière une barrière hématoencéphalique fermée, qui est associée à l'apparition d'une inflammation méningée avec des formations folliculaires* faites de lymphocytes B. Il n'existe pas de différences pathologiques entre les formes progressives primaires et secondaires. La phase

secondairement progressive de la maladie survient par ailleurs au même âge que le début de la forme progressive primaire. Il n'existe pas non plus de déterminisme génétique différenciant les formes de la maladie. Enfin, dans la forme rémittente, la progression du handicap indépendante des poussées (PIRA) est aussi associée à une perte globale du tissu cérébral mesurée en IRM. Cette diminution globale du volume cérébral est similaire à celle mesurée chez les patients rémittents décrits comme stables cliniquement.

La SEP est donc une maladie chroniquement cumulative sur le plan pathologique aboutissant insidieusement à des dégâts tissulaires inflammatoires diffus et, à terme, à une neurodégénérescence* et à une progression du handicap alors visible cliniquement. La classification de Lublin en 2013 propose de dépasser le simple phénotype* clinique initial de la maladie et d'ajouter un paramètre d'activité inflammatoire clinique et IRM. Cette nouvelle classification de la maladie permet de considérer aujourd'hui une stratégie thérapeutique anti-inflammatoire active, quelle que soit la forme clinique initiale de la maladie.

¹Service de neurologie et maladies inflammatoires du système nerveux central, CHU de Bordeaux, CRC SEP Bordeaux.

²Université de Lille, Inserm U 1172, CHU de Lille, CRC SEP de Lille.

prennent d'autant plus de valeur pronostique qu'elles sont localisées dans la fosse cérébrale postérieure ou au niveau de la moelle épinière. Comme de nombreuses études le montrent, la présence d'au moins 1 lésion médullaire est un facteur d'accumulation du handicap plus important et plus rapide.

Parallèlement, l'activité IRM, c'est-à-dire la survenue de nouvelles lésions ou la présence de lésions rehaussées par le produit de contraste, notamment sous traitement d'efficacité modérée (interféron-bêta, acétate de

glatiramère) est un facteur de mauvais pronostic révélant une mauvaise réponse au traitement. Ainsi des scores de réponse au traitement de fond ont été proposés (associant des données cliniques et IRM) tels le score de Rio, le score de Rio modifié et enfin le score de Sormani-MAGNIMS. Obtenir le NEDA-3 (*No Evidence of Disease Activity*) est important. Un état de NEDA-3 à 2 ans a une valeur prédictive positive de 78 % de l'absence de progression du handicap à 7 ans.

Certains types de lésions présentent également des éléments pronostiques.

Les lésions corticales semblent plus fréquentes dans les formes chroniques et être liées aux troubles cognitifs. Plus récemment, 2 types de lésions ont été identifiés et semblent être corrélés à la part inflammatoire chronique de la maladie et à la part neurodégénérative : les "*Slowly Expanding Lesions*" (SEL), qui sont des lésions qui augmentent de taille au fil des années, et les "*Paramagnetic RIM Lesions*" (PRL), qui sont des lésions ayant une bordure paramagnétique, un anneau visible en séquence de susceptibilité au fer, qui signe la présence d'une inflammation chronique microgliale au pourtour de la lésion. Les patients présentant au moins 4 lésions RIM ont 2 fois plus de risque d'avoir une SEP progressive.

D'autres marqueurs IRM étudiés apportent des informations complémentaires pouvant être utilisées lors d'essais thérapeutiques, mais non utilisées en pratique clinique courante. Ainsi, une atrophie cérébrale globale est identifiable dès le début de la maladie ; elle est présente à tous ses stades et signe le retentissement global du processus neurodégénératif. La mesure de l'atrophie de la substance grise semble plus pertinente à évaluer, notamment l'atrophie du thalamus, car elle semble mieux corrélée au handicap. Des méthodes d'analyses non conventionnelles fournissent des informations

complémentaires qui ne sont pas utilisées en pratique courante car non pertinentes à l'échelle du patient : l'IRM fonctionnelle, l'IRM en tenseur de diffusion, l'étude de la connectivité cérébrale, le transfert d'aimantation, etc.

Marqueurs pronostiques biologiques

L'intérêt s'est porté ces dernières années sur des biomarqueurs sanguins, notamment le dosage dans le sérum de la chaîne légère des neurofilaments et de la protéine GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*). Ces protéines ont été initialement étudiées dans le liquide cébrospinal (LCS), mais des travaux ont montré que les taux sanguins sériques de ces biomarqueurs sont bien corrélés aux taux dans le LCS, en faisant des biomarqueurs simples d'accès.

Les neurofilaments sont des protéines de l'architecture cellulaire (cytosquelette) des neurones.

L'hypothèse a été émise que le taux des neurofilaments dans le sang, et plus particulièrement de leur chaîne légère (*Neurofilament Light Chain*, NfL), serait corrélé à la composante dégénérative de la maladie puisque ce taux serait le reflet d'une libération de cette protéine dans le sang du fait d'une mort neuronale. Cependant, les travaux ayant étudié le taux

sérique des neurofilaments (sNfL) ont apporté des résultats contradictoires concernant les corrélations de ce biomarqueur. De premiers travaux mettaient en avant un intérêt potentiel pour prédire une aggravation clinique indépendante de l'activité inflammatoire de la SEP. Mais plusieurs travaux récents ont montré que le sNfL est corrélé au pronostic essentiellement via une corrélation aux données cliniques et IRM liées à l'inflammation. Dans ces études, le sNfL ne prédit pas correctement l'aggravation clinique indépendante de l'activité inflammatoire de la SEP. La GFAP est une protéine astrocytaire. Les astrocytes* sont des cellules du SNC qui sont différentes des neurones. Ils assurent, entre autres, les apports nutritionnels des neurones et participent aussi à leur intégrité en étant un des éléments constitutifs de la barrière hématoencéphalique. Plusieurs études montrent que le taux sérique de la GFAP (sGFAP) serait un bon reflet de la composante dégénérative de la SEP. En effet, le sGFAP n'est pas impacté par l'activité inflammatoire de la SEP, contrairement au sNfL, et le sGFAP est corrélé au risque d'aggravation clinique ultérieure. Ainsi, des études récentes ont montré une supériorité du sGFAP par rapport au sNfL pour prédire l'aggravation clinique indépendante des poussées (PIRA) des patients

ayant une SEP, qu'il s'agisse de formes récurrentes-rémittentes ou de formes progressives.

Prise d'un traitement de fond et scores de réponse au traitement

La prise d'un traitement de fond, son délai de mise en place et le type de traitement donné sont des facteurs pronostiques importants.

Une étude de la cohorte barcelonaise, chez des patients ayant présenté un premier épisode neurologique inflammatoire évocateur d'une SEP, a montré que recevoir un traitement de fond après cette première poussée était protecteur face au risque d'atteindre un score EDSS de 3,0 pendant la durée de suivi.

Une autre étude a évalué des patients avec une SEP récurrente-rémittente suivis jusqu'à 7 ans, dont une partie était traitée par interféron-bêta et une partie était non traitée. Le groupe traité avait une diminution significative du risque d'atteindre les scores EDSS de 4,0 et de 6,0, et du risque d'évoluer vers une forme secondairement progressive. Une étude du registre MS Base a montré qu'un traitement initial par un produit de haute efficacité (notamment le natalizumab ou le fingolimod) était associé à une diminution du risque d'évolution vers une forme secondaire-

ment progressive par rapport à un traitement initial par un interféron-bêta ou l'acétate de glatiramère. Cette étude confirmait aussi qu'un traitement initial par interféron-bêta ou acétate de glatiramère diminuait le risque d'une évolution vers une forme secondairement progressive par rapport à l'absence de traitement de fond.

Au-delà du fait de recevoir un traitement de fond, l'important est que le traitement donné contrôle la SEP. Une étude de patients traités par interféron-bêta et suivis pendant 15 ans a montré que la persistance d'une activité inflammatoire sous ce traitement était un facteur de mauvais pronostic : la survenue d'au moins 1 poussée ou d'au moins 1 nouvelle lésion ou d'au moins 1 lésion rehaussée par le produit de contraste augmentait significativement le risque d'une évolution vers un score EDSS élevé. Ces résultats soulignent la nécessité de relayer le traitement de fond par un traitement de plus haute efficacité si la SEP reste active.

Quel que soit le traitement de fond proposé, il est donc important d'évaluer si la SEP est bien contrôlée par le traitement. En pratique courante, ce point est évalué par l'objectif du NEDA-3, qui repose sur 3 paramètres : 2 paramètres cliniques (pas de poussée et pas d'aggravation du handicap) et 1 paramètre IRM (stabilité de l'IRM, donc aucune nouvelle lésion ni lésion rehaussée en cas d'injection de produit de contraste). Des scores d'efficacité ont été proposés ces dernières années pour évaluer le degré de réponse au traitement, notamment le score de Rio dans sa version modifiée et le score Sormani-MAGNIMS.

En pratique courante, ces scores ne sont pas appliqués à la lettre car ils comportent plusieurs limites. Ils ont surtout été des modèles pour modifier la façon de penser le suivi des patients : un échec thérapeutique peut être défini en cas d'apparition de nouvelles lésions même si elles n'ont pas entraîné une poussée.



La SEP de l'enfant : quelles sont les différences avec celle de l'adulte ? Et avec les maladies apparentées ?

Kumaran Deiva vous répond.



Lorsque la SEP a frappé ma femme, 15 ans après moi, nous nous sommes adaptés : aller moins loin, mesurer nos efforts. Et nous en profitons d'autant plus que la SEP était dans un coin de notre tête.

Malgré tout, le souvenir de cette période reste plaisant. Notre vie a été plutôt agréable. En définitive, même si la vie nous enlève des choses, elle ne nous a pas rendus aigris, ne nous a pas empêché d'avancer et elle nous a permis de rencontrer de belles personnes.

Jean-Philippe et Pascale R.



PENSÉE PHILOSOPHIQUE

Régis Aubry

Il s'agit d'être très prudent lorsque l'on parle de pronostic à une personne malade. Autant le pronostic a un sens lorsque l'on se réfère à la statistique, autant il n'a que peu de sens lorsqu'il s'agit d'une personne. On ne sait pas prédire avec certitude ; tout au plus peut-on aider les personnes à essayer de vivre avec l'incertitude de l'avenir.

CHAPITRE 4

Le handicap n'est-il que visible ?



Cécile Donzé
Lille¹



Sandrine Wiertlewski
Nantes²



Pierre Branger
Caen³

Pour l'Organisation mondiale de la santé (OMS), "est handicapé un sujet dont l'intégrité physique ou mentale est passagèrement ou définitivement diminuée, soit congénitalement, soit sous l'effet de l'âge, d'une maladie ou d'un accident, en sorte que son autonomie, son aptitude à fréquenter l'école ou à occuper un emploi s'en trouvent compromis".

Le handicap peut donc être "visible" (déficit moteur des membres inférieurs imposant une aide à la marche, troubles visuels, etc.) ou "invisible", c'est-à-dire non apparent pour autrui, comme les troubles cognitifs, la fatigue, les troubles psychiatriques, etc. De nombreux symptômes qui se voient peu par l'entourage ou la société mais qui empêchent les personnes qui en souffrent de vivre normalement.

Dans ce chapitre seront abordés les troubles moins visibles mais tout aussi gênants : quels sont leurs fréquences, leurs types, leurs causes, les moyens de les détecter et de les prendre en charge ?

¹Service de médecine physique et de réadaptation, groupement des hôpitaux de l'institut catholique de Lille.

²Service de neurologie, CHU de Nantes.

³Service de neurologie, CRC SEP Normandie, CHU de Caen Normandie.

La fatigue est l'un des problèmes les plus fréquents auxquels les personnes atteintes de SEP sont confrontées. C'est un symptôme qui, selon les études, peut concerner de 75 à 90 % des patients au cours de leur maladie, quelle que soit la forme de la maladie, et être sans lien avec d'éventuelles séquelles. Elle peut apparaître ou s'aggraver au cours d'une poussée. Elle peut être constante ou fluctuante, selon les jours et les moments de la journée, s'accroître en cas d'élévation de la température corporelle. Certains patients rapportent de réels accès de fatigue isolés. Il peut s'agir d'une fatigue physique ou mentale, pouvant retentir négativement sur le fonctionnement intellectuel. Elle peut aussi augmenter l'intensité de certains symptômes de la maladie. De plus, elle peut être responsable d'une altération de la qualité de vie liée à la santé, avoir un impact négatif sur le travail, la conduite automobile et les interactions familiales et sociales. Différents autoquestionnaires sont validés dans la SEP (échelles de fatigue surtout utilisées dans les protocoles de recherche et peu proposés en consultation de suivi). L'évaluation comprend les dimensions cognitives, physiques et sociales de la fatigue. En pratique courante, il est important de rechercher des facteurs aggravants

ou associés comme des troubles de l'humeur, des troubles du sommeil, des perturbations du bilan biologique (anémie), une infection, un trouble endocrinien (dysfonctionnement de la thyroïde), ou une carence en vitamines. La liste des médicaments pris par le patient doit aussi être revue pour éliminer si possible les traitements aggravants. La relation particulière entre la fatigue et les douleurs est complexe, il faudra rechercher la dose de médicament qui apporte le meilleur effet antidouleur avec le moins de fatigue possible (antiépileptiques, antidépresseurs). Peu de traitements se sont en fait révélés efficaces sur le symptôme fatigue. L'activité physique est conseillée pour la diminuer.

Douleur

La douleur est un problème majeur dans la SEP. C'est un symptôme très probablement sous-diagnostiqué en pratique quotidienne et insuffisamment pris en compte pour choisir un traitement symptomatique optimal. Bien que non considérée dans l'évaluation habituelle du handicap, la douleur constitue néanmoins un symptôme fréquent et invalidant dans la SEP. Les enquêtes s'intéressant à de larges populations de patients souffrant d'une SEP confirment la très grande prévalence de la

douleur : plus de 50 % des patients déclarent avoir eu des douleurs, et les céphalées concernent la moitié des patients. Cette prévalence semble décroître avec la durée d'évolution de la maladie, ce qui serait lié à la diminution des céphalées et des douleurs aux caractéristiques neuropathiques, tandis que les douleurs de type musculosquelettique ont tendance à devenir plus fréquentes, ce qui est attendu avec le vieillissement global de l'organisme. La forme évolutive serait aussi un facteur explicatif fort de la prévalence des douleurs, les formes progressives étant moins souvent associées à des douleurs. On peut alors évoquer le caractère favorisant de la phase inflammatoire de la maladie dans la fréquence des douleurs en général et de la douleur neuropathique en particulier.

Types de douleurs

Les manifestations douloureuses sont nombreuses : céphalées et douleurs neuropathiques au premier plan, mais aussi douleurs nociceptives somatiques, le plus souvent musculosquelettiques, spasticité* douloureuse, signe de Lhermitte (décharges électriques du rachis et des membres lors de la flexion du cou) et névralgie du trijumeau* (décharges hémifaciales en éclair en salves spontanées

ou favorisées par l'ouverture de la bouche ou la déglutition).

Céphalées

Les céphalées constituent le symptôme douloureux le plus souvent rapporté par la population générale adulte, avec une prévalence de 50 % selon une revue européenne récente, dont 20 % de migraines. La proportion de patients atteints d'une SEP et souffrant de céphalées est d'environ 55 %, avec près de 25 à 40 % de migraines strictes ou probables. Cela soulignerait une plus grande fréquence des céphalées, et surtout des migraines, lorsque l'on compare les patients SEP à la population générale. Les céphalées de tension seraient, en revanche, aussi fréquentes que dans la population générale.

Il n'existe pas d'explications pour comprendre cette augmentation de la prévalence des céphalées migraineuses. Il convient de noter que migraine et SEP ont les mêmes facteurs de prédisposition, à savoir le sexe féminin et un âge jeune. Ainsi, la migraine décroît avec la durée, passant de plus de 60 % pour les formes évoluant depuis moins de 10 ans à moins de 40 % pour les formes ayant débuté depuis plus de 20 ans. Cette décroissance, expliquée principalement par des facteurs hormonaux, est du même ordre dans la population générale française.

Douleurs neuropathiques

Avec une prévalence de près de 30 %, les douleurs aux caractéristiques neuropathiques représentent le deuxième type de douleurs en fréquence dans la SEP. Ce chiffre est largement supérieur à celui observé dans la population générale française, qui est de 7 %. Il est habituel de diviser ces douleurs entre douleurs neuropathiques centrales continues, dont font partie les douleurs dysesthésiques* des extrémités, et douleurs neuropathiques centrales intermittentes telles que le signe de Lhermitte ou la névralgie du trijumeau.

Le type de douleurs neuropathiques le plus fréquent correspond aux douleurs des extrémités, dont la prévalence a été estimée dans une large étude à près de 20 %. L'utilisation d'autoquestionnaires permet le dépistage de ces douleurs parfois très invalidantes, et surtout sous-diagnostiquées et insuffisamment traitées de manière adaptée. Mais certains termes utilisés pour décrire la douleur, comme "engourdissement" ou "picotement", et fréquemment choisis par les patients SEP sont souvent ceux d'une gêne sensorielle, causée par les lésions centrales à des niveaux variés sans qu'elle soit systématiquement douloureuse.

Les manifestations paroxystiques* sont dues à la genèse de décharges électriques ectopiques à haute fréquence au niveau des afférences trigéminales pour la névralgie du trijumeau et au niveau des colonnes dorsales médullaires pour le signe de Lhermitte. Si certains estiment que des lésions du faisceau spino-thalamocortical* sont une condition nécessaire au développement d'une douleur neuropathique continue, la très forte prévalence des douleurs aux caractéristiques neuropathiques pourrait s'expliquer par l'atteinte neurologique diffuse dans la maladie. En effet, toutes les structures du système nerveux central (SNC) qui ont un rôle dans l'acheminement et le traitement des informations sensibles peuvent être altérées par des lésions démyélinisantes ou dégénératives.

Ainsi, la douleur neuropathique peut être induite par une désafférentation (interruption des sensations parvenant au cerveau pouvant entraîner des douleurs dites "de désafférentation"), la création d'éphapses (zones de contact anormal entre 2 neurones à l'origine d'un court-circuit de l'influx nerveux) ou une altération des mécanismes de contrôle. Il semble donc possible que plusieurs mécanismes puissent être à l'origine du développement d'une douleur neuropathique centrale, notamment par l'atteinte du



TÉMOIGNAGE : MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION

Quelle est la place de la rééducation ?

Philippe Gallien¹



La rééducation est un traitement à part entière dans la prise en soins de la SEP. Pour chaque malade et à chaque stade de la maladie, un projet personnalisé et adapté aux conséquences de la maladie peut être proposé. Un suivi par un médecin de médecine physique et de réadaptation (MPR) en parallèle du suivi neurologique va permettre d'optimiser la prise en soins. Dès la phase initiale, même en l'absence de symptômes cliniques visibles ou invisibles, le moment où l'information est délivrée au patient reste un temps important. Cette maladie est généralement synonyme d'interdits et de peur. La fatigue souvent présente conduit, à tort, à vouloir se préserver pour limiter une fatigue surajoutée. Or, on sait avec certitude qu'il est important de poursuivre, ou de commencer, une activité physique régulière qui permettra d'améliorer l'adaptation à l'effort, de diminuer la fatigue, mais aussi d'intervenir sur la qualité de vie de la personne.

Des programmes d'éducation thérapeutique, sur la fatigue notamment, vont permettre d'échanger entre pairs et de bénéficier d'avis d'experts.

Le programme de rééducation va s'adapter en fonction des symptômes et du handicap. Les modalités de mise en place sont dépendantes du volume de soins envisagés et de leurs spécificités. L'autorééducation est importante, son contenu est déterminé en collaboration avec les professionnels du handicap et doit être mis en place au quotidien. La prise en charge peut se faire auprès de thérapeutes libéraux : kinésithérapeute, ergothérapeute, éducateur sportif, orthophoniste, orthoptiste, psychologue, neuropsychologue, etc., ou dans des structures spécialisées en soins médicaux et de réadaptation (SMR), en hôpital de jour ou en hospitalisation complète.

Les soins en hospitalisation permettent une prise en charge pluridisciplinaire intensive sur une courte période avec la possibilité d'accéder à un plateau technique spécialisé. L'hospitalisation vient en complément de la prise en charge en libéral. Elle peut aussi être l'occasion de faire le point sur le retentissement professionnel de la maladie auprès d'assistantes sociales et d'ergonomes.

Les objectifs de la rééducation sont la restauration de la fonction et la mise en place de compensations quand cela est nécessaire pour conserver une autonomie

..../...

maximale. Par exemple, pour la marche, le rôle de la rééducation est de renforcer les muscles, de conserver des amplitudes articulaires normales, d'améliorer la commande motrice, la coordination et l'adaptation à l'effort. Des moyens de compensation peuvent être discutés : appareillage allant du simple releveur à l'exosquelette, aides techniques allant de la canne classique au fauteuil roulant électrique. À chaque stade, une évaluation précise détermine les actions à mettre en place, la coordination des intervenants étant assurée par le médecin MPR. En cas de SEP évoluée avec un retentissement fonctionnel et une dépendance importante, la prise en soins va de plus être orientée sur la prévention des complications : raideur articulaire, insuffisance respiratoire, atteinte cutanée, etc., avec toujours pour objectif le maintien de l'autonomie dans le lieu de vie habituel. Des adaptations de l'environnement peuvent être discutées avec la mise en place d'aides techniques et humaines. L'intervention d'équipes mobiles de réadaptation sur le domicile permet de proposer les solutions les plus pertinentes.

Un suivi rééducatif spécialisé régulier permet tout au long de la maladie d'apporter la prise en soins la plus adaptée aux handicaps éventuels consécutifs à la maladie.



¹ Médecin de médecine physique et rééducation, pôle Saint-Hélier, Rennes.

tronc cérébral et de la substance grise périaqueducale.

Neuropathie optique rétrobulbaire

La manifestation habituelle de la neuropathie optique rétrobulbaire (NORB) est surtout une gêne lors des mouvements du globe oculaire à la phase initiale de l'affection. Les douleurs peuvent être facilement traitées par de fortes doses de corticoïdes (méthylprednisolone), qui semblent avoir un effet antalgique par leur action anti-inflammatoire.

Douleurs musculosquelettiques

Il est habituel d'intégrer les manifestations douloureuses secondaires* au handicap neurologique comme la spasticité (crampes, spasmes douloureux) et les douleurs liées aux troubles de la posture secondaires au déficit moteur ou au vieillissement (arthrose, notamment rachidienne).

Ces douleurs n'ont pas de caractéristiques particulières dans la SEP, obéissant aux mêmes prises en charge que dans la population générale. On peut aussi associer le syndrome des

jambes sans repos, qui serait 2 à 5 fois plus fréquent chez les patients souffrant d'une SEP.

Douleurs liées aux traitements

Les douleurs liées aux traitements ont surtout été décrites avec les premières thérapeutiques immunomodulatrices injectables. Elles sont beaucoup moins fréquentes depuis que les techniques d'injection ont fait l'objet de processus d'éducation thérapeutique avec l'apport de stylos injecteurs, en insistant aussi sur la rotation des sites, ou avec la prise de paracétamol contre le syndrome pseudogrippal*.

Retentissement

La douleur peut exister dès le début de la maladie. De très nombreux patients souffrent de plusieurs phénomènes douloureux, essentiellement des douleurs neuropathiques et des céphalées, en particulier des migraines. La douleur physique a ainsi un impact négatif sur la vie des patients, notamment son caractère neuropathique qui est un facteur indépendant d'une altération de la qualité de vie. Ce type de douleurs aux caractéristiques neuropathiques a un impact plus négatif que les autres types de douleurs. Enfin, les phénomènes douloureux chroniques sont volontiers associés à un état dépressif qu'il faut savoir dépister.

Prise en charge

Il n'existe guère d'études de niveau méthodologique satisfaisant concernant le traitement des douleurs de la SEP, ce qui confirme l'importance de l'évaluation précise des caractéristiques douloureuses. En se référant aux recommandations européennes actuelles, plusieurs molécules peuvent être proposées (antidépresseurs, antiépileptiques, voire opioïdes ou combinaison de traitements). Les cannabinoïdes peuvent apporter un bénéfice faible, en réduisant les douleurs en lien avec la spasticité. La névralgie du trijumeau et le signe de Lhermitte peuvent être accessibles aux antiépileptiques agissant sur les canaux sodiques. Le maintien d'une activité physique et la kinésithérapie, pour l'entretien de la force et des amplitudes articulaires, doivent être encouragés. Une attention particulière doit être portée à l'installation et aux soins de *nursing* des personnes à mobilité réduite (les soins de *nursing* réalisés par une infirmière diplômée d'État comportent 4 volets : l'hygiène, la surveillance et l'observation, la prévention et le suivi relationnel). Enfin, les traitements antalgiques classiques ne sont pas écartés : ils sont tout indiqués dans les douleurs musculosquelettiques.



Comment détecter les troubles cognitifs ?

Cédric Desseux¹



La présence de troubles cognitifs lors d'une SEP se vit parfois en permanence. Il est alors important de comprendre si un patient ressent des difficultés fonctionnelles au quotidien (plainte cognitive évoquée par le patient) ou s'il présente de réels troubles lésionnels installés (identifiés par le neuropsychologue).

Pour ce faire, le neurologue peut faire appel à un neuropsychologue pour effectuer un bilan complet évaluant les processus mémoriels, les capacités de concentration, les performances langagières et l'ensemble des facultés qui concourent à la gestion du quotidien. Ce bilan neuropsychologique s'organise en 3 phases. Dans un premier temps, le neuropsychologue propose un échange (environ 30 min) avec le patient pour mieux appréhender son quotidien. Cela lui permettra de comprendre les différentes problématiques de la personne (anxiété, troubles de concentration, gênes observées dans le quotidien, troubles visuels, etc.) et de faire une évaluation cognitive fiable et appropriée. Dans un deuxième temps (1 h à 1 h 30), il procède, par le biais d'exercices multiples et variés, à une évaluation des différents processus cognitifs. Cette phase est essentielle à la compréhension puisqu'elle permet de mettre en évidence les difficultés, mais aussi les capacités préservées. Dans un dernier temps (10 à 20 min), le neuropsychologue fait un retour de l'ensemble de la séance pour que le patient puisse mieux comprendre sa situation personnelle. Cette phase permet aussi d'échanger, de proposer des astuces à mettre en place au quotidien et des possibilités de travail cognitif (jeux de société, jeux langagiers, activité). Bien que ce type de bilan puisse s'avérer fastidieux et fatigant, il reste important à réaliser pour que le patient ait aussi une meilleure compréhension de ses propres difficultés et pour permettre de le rassurer sur ses capacités. Une remédiation cognitive* personnalisée peut alors être proposée en fonction des troubles détectés lors du bilan.

¹ CliboSEP, pôle neurosciences et psychiatrie, CHU Bocage, Dijon.

Parmi les céphalées, il est important de reconnaître une migraine dont la prise en charge fait appel à l'utilisation systématique d'un traitement de crise, éventuellement associé à un traitement de fond. Ces traitements de crise seront pris dans la première heure, lorsque la douleur est encore faible. En fonction de la fréquence, de l'intensité et du handicap généré par les crises, un traitement de fond pourra être mis en place.

Sommeil

Les troubles du sommeil sont fréquents, environ 40 % des patients rapportent une plainte concernant leur sommeil. Il s'agit d'un des facteurs influençant le plus la qualité de vie. Ces troubles ne sont pas directement un symptôme de la SEP, mais plutôt une conséquence des autres symptômes : difficultés d'endormissement du fait d'un syndrome

10 conseils pour bien dormir

1. Respecter son rythme et ses besoins de sommeil.
2. Maintenir des horaires de lever et de coucher réguliers, aussi bien en semaine qu'en week-end.
3. S'exposer à la lumière du jour, en particulier le matin, pour aider à réguler son horloge biologique.
4. Modérer la consommation d'excitants (café, thé, coca, boissons énergisantes) et ne plus en absorber après 14 heures.
5. Pratiquer une activité physique régulière pour garantir le bon fonctionnement de l'horloge biologique et augmenter la pression de sommeil. Arrêter l'activité de préférence 3 heures à 4 heures avant l'heure du coucher.
6. Le soir, afin de prévenir les faims nocturnes subites, ne pas sauter le dîner, mais éviter les plats trop gras et difficiles à digérer. Privilégier les féculents en quantité raisonnable, les légumes et les laitages.
7. Privilégier une activité calme le soir (musique douce, lecture, relaxation, activités manuelles). Aménager un temps de transition entre les activités de la journée et celles de la soirée pour bien marquer le passage à un rythme différent.
8. Aménager une chambre propice au sommeil : obscurité, silence, température entre 18 et 20 °C.
9. Déconnecter ses appareils (smartphone, tablette, ordinateur) 1 heure à 2 heures avant de se coucher et laisser les écrans éteints jusqu'au lendemain matin.
10. Se coucher dès les premiers signaux de sommeil (bâillements, paupières lourdes, yeux qui piquent, etc.), mais pas avant. Rester un temps limité au lit après le réveil pour maintenir l'association : lit = sommeil. Sortir du lit si on ne dort pas.

anxiodépresseur, perturbation du sommeil du fait de la spasticité, des douleurs, des troubles urinaires, présence d'un syndrome d'apnée du sommeil, d'un syndrome des jambes sans repos, etc. Il faut donc analyser les éléments pouvant interférer avec une bonne nuit et mettre en place, si possible, un traitement adapté. L'utilisation de certaines molécules peut aussi être responsable des troubles du sommeil (fampridine ou corticoïdes au cours d'une poussée), de même l'utilisation non raisonnée d'hypnotiques risque d'aggraver la fatigue et la cognition.

Bien dormir passe par des règles d'hygiène du sommeil simples, les appliquer quotidiennement réduit les difficultés de sommeil et augmente la qualité des nuits.

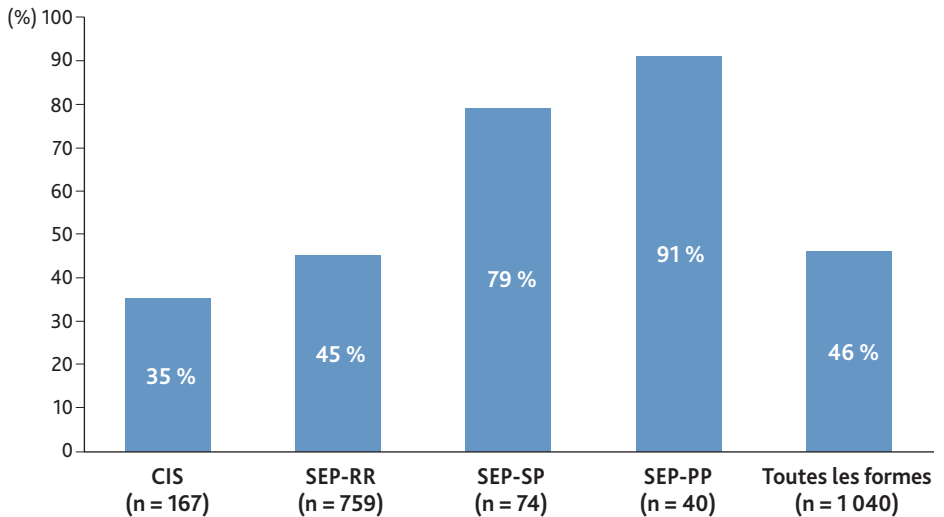
Lorsque le suivi des conseils d'hygiène veille-sommeil ne suffit pas à améliorer la plainte de somnolence, de mauvaise forme dans la journée ou de mauvaise qualité de sommeil, une prise en charge spécialisée peut être demandée par le médecin traitant.

Troubles cognitifs

La fréquence des troubles cognitifs dans la SEP varie selon le type d'étude, l'échelle utilisée, le seuil retenu, la forme de SEP, l'âge, la durée et la sévérité de la maladie. On peut

estimer cette fréquence d'une manière générale entre 30 et 90 %, en sachant qu'il existe également des facteurs de confusion comme la fatigue et la dépression. Dès le stade de syndrome radiologiquement isolé (*Radiologically Isolated Syndrome*, RIS), une étude menée chez 26 patients a montré que 30,7 % d'entre eux avaient au moins 2 scores en dessous de 2 déviations standards. Au stade de syndrome cliniquement isolé (*Clinically Isolated Syndrome*, CIS), d'autres études ont évalué les troubles cognitifs entre 20 et 57 % avec une augmentation de façon significative dans les 5 premières années, passant de 29 à 54 %. Dans la SEP récurrente-rémittente, l'étude AQUISEP a mis en évidence que 45 % des patients avaient au moins 2 scores inférieurs aux valeurs normales. Enfin, une étude italienne portant sur 1 040 patients a également montré une augmentation des troubles cognitifs dans les formes progressives par rapport aux formes récurrentes-rémittentes, avec des fréquences de 79 % pour les SEP secondairement progressives et 91 % pour les SEP primaires progressives (*figure*).

Le ralentissement de la vitesse de traitement de l'information prédomine, quelle que soit la forme clinique, et cela dès les stades précoces. Celui-ci peut aussi intervenir dans les troubles de la mémoire de travail ainsi que dans



CIS : syndrome cliniquement isolé ; SEP-RR : SEP rémittente-récurrente ; SEP-SP : SEP secondairement progressive ; SEP-PP : SEP primaire progressive.

Figure. Fréquence des troubles cognitifs en fonction des formes de SEP.

les troubles attentionnels qui sont également les troubles les plus fréquents dans la maladie. Les troubles de la mémoire épisodique verbale et visuelle sont aussi fréquents et assez précoces. Les fonctions exécutives viennent ensuite avec une atteinte de la fluence verbale sémantique ou phonémique principalement, tandis que l'atteinte de l'inhibition semble rare si on s'affranchit de la contrainte de temps. Aphasies*, agnosies* et apraxies* sont exceptionnelles dans la SEP, avec des cas décrits lors de lésions volumineuses pseudotumorales ou par syndrome de dysconnexion* des aires corticales par une lésion sous-corticale.

Plusieurs questionnaires de plainte cognitive ont été développés dans la SEP. La corrélation aux performances des tests neuropsychologiques est plutôt bonne lorsque les questionnaires sont remplis par l'entourage du patient, mais elle est nettement moins bonne lorsque le patient remplit le questionnaire. La plainte cognitive est, en effet, mieux corrélée aux scores de dépression qu'à un déficit cognitif authentique. Il existe différents tests de dépistage précoce, certains étant mieux adaptés que d'autres. Ces tests de dépistage devraient être réalisés au début de la maladie, puis annuellement pour rechercher des

modifications. L'évaluation neuropsychologique plus complète repose généralement sur l'utilisation de batteries de tests permettant d'explorer les grandes fonctions cognitives susceptibles d'être atteintes dans la maladie. Ces batteries comprennent habituellement des tests évaluant la vitesse de traitement de l'information, la mémoire de travail, la mémoire épisodique verbale et visuospatiale, la fluence verbale et d'autres tests des fonctions exécutives ou du langage. L'association à des échelles de dépression, d'anxiété et de fatigue est recommandée pour prendre en compte les facteurs de confusion. Le niveau d'éducation influence également les tests (concept de réserve cognitive*), d'où la nécessité de comparer les résultats à des témoins appariés.

Les corrélations entre la charge lésionnelle en IRM et les scores aux tests cognitifs sont relativement décevantes. L'atteinte cognitive dans la SEP a un retentissement direct sur la qualité de vie, et ce, dès les stades précoces de la maladie. Plusieurs études ont montré un impact sur les activités professionnelles et le maintien dans l'emploi indépendamment des atteintes motrices. L'étude AQUISEP a suivi 65 patients nouvellement diagnostiqués avec un pourcentage de patients ayant un emploi passant de 81,5 % à l'inclusion à 54,4 % après 7 ans.

La perte d'emploi était prédite de façon indépendante par la vitesse de traitement de l'information à l'inclusion.

Les effets potentiels des traitements de fond de la SEP sur les troubles cognitifs ont été partiellement évalués dans les premiers essais thérapeutiques, avec une interprétation parfois difficile entre un effet cognitif direct par effet neuroprotecteur, un effet indirect par réduction des lésions inflammatoires ou la prévention de la dégénérescence. Il a ainsi été montré un bénéfice des interférons avec un effet dose-dépendant dans la SEP récurrente-rémittente, ainsi qu'un effet positif du natalizumab sur la cognition. Différents traitements symptomatiques ont également été étudiés dans la SEP. Les anticholinestérasiques n'ont pas montré de supériorité par rapport au placebo, de même que la mémantine, tout comme l'amantadine, la pémoline ou encore la 4- et la 3-4-aminopyridine. La prise en charge neuropsychologique et la remédiation cognitive* ont en revanche un effet bénéfique, notamment sur le domaine mnésique. Des logiciels de rééducation cognitive permettent de travailler l'attention, la mémoire visuelle et la flexibilité mentale avec une multitude d'exercices possibles en fonction du niveau de difficulté souhaité et des progrès du patient.

Ainsi, les troubles cognitifs dans la SEP sont fréquents, concernent tous les types de SEP, y compris lors des stades précoces, et touchent particulièrement la vitesse de traitement de l'information, la mémoire et les fonctions exécutives. Ils engendrent un retentissement non négligeable au quotidien avec des conséquences possibles sur l'emploi. Leur dépistage précoce et leur évaluation précise permettent d'envisager une prise en charge rééducative adaptée.

Troubles de l'humeur

Les troubles de l'humeur dans la SEP sont fréquents et sous-estimés. Ils sont intriqués avec d'autres symptômes "invisibles", comme les troubles cognitifs, la fatigue, la douleur ou les troubles sexuels, et leur retentissement sur la qualité de vie est majeur. Ils regroupent notamment la dépression, l'anxiété et le stress, les troubles bipolaires, l'euphorie, le rire et les pleurs spasmodiques, la labilité émotionnelle et l'alexithymie*. Les troubles émotionnels et les réactions affectives secondaires face à la survenue d'une maladie chronique favorisent également l'exacerbation des troubles anxiodépressifs et la majoration des plaintes somatiques.

L'évaluation de ces troubles se fait grâce à des échelles qui, bien qu'elles

ne soient pas spécifiques à la maladie, sont utilisées dans la SEP. Ces échelles sont généralement réalisées en complément du bilan neuropsychologique (cf. **encadré du neuropsychologue, p. 84**) pour évaluer les facteurs de confusion des troubles cognitifs. L'entretien clinique permet également d'évaluer la répercussion sur le plan familial, social et professionnel.

Les troubles peuvent être les suivants.

- **La dépression**, dont la prévalence au cours de la SEP est estimée entre 27 et 50 %, ce qui est supérieur à la population générale. L'intrication entre les symptômes dépressifs et ceux imputables à la maladie elle-même rend parfois le diagnostic difficile (fatigue, ralentissement, troubles du sommeil, troubles de l'appétit, etc.). Il existe plus souvent des signes dépressifs que de véritables épisodes dépressifs majeurs. La dépression dans la SEP n'est pas corrélée au handicap fonctionnel, même si elle est plus fréquente dans les formes secondairement progressives. Elle n'est pas non plus corrélée à la charge lésionnelle à l'IRM. Les facteurs de risque connus sont le stress, les stratégies d'adaptation ("*coping*") dites aussi "d'évitement", les poussées et la fatigue. Son origine reste imprécise, mais la réaction à la maladie et ses conséquences, les processus physiopathologiques de l'atteinte

neurologique et les traitements sont évoqués.

- **L'anxiété** est également fréquente avec une prévalence de 22 à 36 %, soit 3 fois plus que la population générale. Une étude réalisée chez 140 patients atteints de SEP a retrouvé 10 % de troubles paniques, 8,6 % de troubles obsessionnels compulsifs et 18,6 % d'anxiété généralisée. Le sexe féminin et les antécédents de dépression sont des facteurs de risque. L'apparition de l'anxiété est précoce, avec un pic au moment de l'annonce, et elle est exacerbée au moment des poussées. La perception du risque à court terme de dépendance au fauteuil roulant est corrélée à l'anxiété et au sentiment de détresse. À noter également que les passages à l'acte suicidaire sont plus fréquents chez les patients atteints de SEP que dans la population générale avec les mêmes facteurs prédictifs que sont la sévérité de la dépression, la comorbidité anxiété-dépression, les antécédents d'abus d'alcool et l'isolement social.

- **Les troubles bipolaires** auraient une prévalence inférieure à 10 %, ce qui reste 2 fois supérieur à la population générale, avec un risque plus élevé en cas d'antécédents dépressifs personnels ou familiaux. La littérature a cependant considéré que la relation entre la SEP et les troubles bipolaires

restait discutable, notamment car les critères diagnostiques étaient imprécis ou parce que l'euphorie pouvait être interprétée à tort comme un signe de trouble bipolaire. Les réactions aux corticoïdes chez des sujets avec antécédents de troubles de l'humeur doivent aussi être prises en compte.

- **L'euphorie pathologique** correspond à un état paradoxal permanent de bien-être, de gaieté, d'optimisme sur un mode désinhibé contrastant avec l'état physique et environnemental du sujet. Elle est rare au début de la maladie, mais fréquente dans les stades avancés, et est toujours associée à des troubles cognitifs et à une atteinte lésionnelle importante. Les lésions de la substance blanche favoriseraient la déconnexion entre le cortex préfrontal et les structures limbiques. L'euphorie pathologique touche 10 % des patients atteints de SEP secondairement progressive.

- **Le rire et les pleurs spasmodiques** désignent des accès spasmodiques de rires ou de pleurs survenant à la moindre stimulation. Le patient peut être conscient partiellement du trouble, mais il l'explique mal ou bien il ne juge pas sa réaction inadaptée. Ce phénomène représente une dissociation involontaire, incontrôlable entre l'irruption émotionnelle et le vécu subjectif, parfois

contradictoire. Ce trouble s'observe dans 7 à 10 % des cas de SEP évoluant depuis plus de 10 ans, principalement dans la forme SEP secondairement progressive avec un handicap élevé. Ce symptôme est corrélé à l'atteinte cognitive, et l'hypothèse de lésions du tronc cérébral provoquant une déconnexion est évoquée.

- **La labilité émotionnelle** correspond à des cycles rapides et répétés de changements d'expression émotionnelle dans un temps court comme lors d'un même entretien. Sa fréquence est estimée entre 30 et 37 % et elle est corrélée aux troubles cognitifs mais pas au handicap.

- **L'alexithymie** est définie comme l'absence de prise de conscience des émotions et des affects, la difficulté de verbalisation du vécu émotionnel, la pauvreté fantasmatique et la tendance à recourir à l'action plutôt qu'à l'introspection. Elle est retrouvée chez 13 à 42,5 % des patients atteints de SEP selon les études avec des associations avec la dépression, l'anxiété et la fatigue.

La prise en charge des troubles de l'humour a pour but d'améliorer la qualité de vie des patients en redynamisant les compétences sociales et relationnelles. Elle s'appuie surtout sur la psychothérapie individuelle, conjugale ou familiale ou sur des groupes de parole

dans le contexte d'associations de patients ou des réseaux de santé relatifs à la SEP. Il est nécessaire de prendre en compte la personnalité antérieure du patient, le contexte social, le vécu de la maladie et l'évolution actuelle. Les traitements médicamenteux viennent parfois en complément et doivent être régulièrement réévalués.

Troubles génito-sphinctériens

Les troubles génitosphinctériens comprennent les troubles urinaires, anorectaux et sexuels. Ce sont des symptômes invisibles et souvent invalidants avec un impact non négligeable sur la qualité de vie. Classiquement décrits après quelques années d'évolution, ils peuvent apparaître au début de la maladie, même avec un niveau de handicap minime. Ils doivent être dépistés, car il existe des moyens de les traiter et d'améliorer le confort de vie dans la grande majorité des cas.

Troubles vésicosphinctériens

Les troubles urinaires se manifestent sous différentes formes, l'urgenteurie étant le symptôme le plus courant. Elle se caractérise par un besoin soudain et impérieux d'uriner, souvent difficile à retarder. La dysurie*, qui implique une douleur ou un incon-

fort lors de la miction, est moins fréquente. La rétention chronique des urines dans la vessie, lorsque la vessie a des difficultés à se vider complètement, est également un trouble moins courant. Le contrôle de la vessie se faisant à la fois au niveau cérébral et médullaire, ces symptômes peuvent être isolés ou associés en fonction de la localisation des lésions.

Ces symptômes peuvent être causés par une hyperactivité de la vessie, entraînant des fuites urinaires non contrôlées dues à une contraction involontaire de la vessie. Dans d'autres cas, la vessie peut être hypoactive, se vidant difficilement et nécessitant un effort de poussée pour évacuer l'urine. Dans ce cas, soit la vessie ne se contracte pas ou insuffisamment, soit le muscle situé en bas de la vessie, appelé "sphincter", ne s'ouvre pas pour laisser passer l'urine (hypertonie sphinctérienne). Dans certains cas, l'hyperactivité et l'hypertonie du sphincter sont associées (dyssynergie vésicosphinctérienne*).

Cependant, tous les troubles urinaires ne sont pas toujours liés à la SEP. Chez l'homme, une hypertrophie de la prostate peut entraîner des symptômes équivalents avec urgenturie et dysurie. Une infection urinaire basse, comme la cystite, peut également mimer ces symptômes. Chez les femmes ayant accouché par voie basse, la possibilité

d'un traumatisme du périnée, même minime, peut être responsable de fuites urinaires à l'effort, lors de la toux, du rire ou de la pratique d'un sport.

Pour préciser la cause des troubles urinaires, des examens sont nécessaires. Une échographie de la vessie et un bilan urodynamique sont essentiels pour déterminer l'étiologie et permettre un traitement adapté. Les traitements varient en fonction de la cause sous-jacente et peuvent inclure des modifications du comportement, des techniques de rééducation spécifique, des médicaments ou, dans certains cas, une intervention chirurgicale. Le traitement doit être personnalisé pour tenir compte de l'impact global sur la qualité de vie du patient.

Règles hygiénodiététiques

Les règles hygiénodiététiques comprennent :

- un apport hydrique (eau, thé, café, tisanes et potages) de 1,5 L/j ;
- une présentation aux toilettes systématique toutes les 2 h 30-3 heures, même en l'absence d'envie ;
- une diminution des apports hydriques le soir après le repas pour éviter les levers nocturnes ;
- une gestion de la constipation (cruciale), car elle peut influencer la fonction urinaire et entraîner une hyperactivité vésicale et une rétention d'urine chronique.

Lors de la prise en charge, les règles hygiénodietétiques sont essentielles et doivent être enseignées aux patients. Des médicaments peuvent être prescrits pour calmer la vessie hyperactive ou aider une vessie hypoactive à se vider correctement. Des techniques d'électrostimulation, réalisables à domicile après formation des patients, peuvent être utiles, surtout en complément d'autres traitements. La rééducation périnéale est souvent proposée, surtout en cas d'incompétence périnéale associée aux troubles d'origine neurologique. Elle vise à renforcer les muscles du plancher pelvien (périnée) pour améliorer le contrôle urinaire.

Pour gérer efficacement une rétention urinaire importante, l'autosondage est souvent préconisé. Cette technique implique que le patient insère lui-même une sonde fine dans son urètre jusqu'à la vessie pour faciliter sa vidange. Bien que cette méthode nécessite un apprentissage initial, elle devient par la suite facile et rapide à réaliser, tout en respectant des règles d'hygiène strictes telles que l'utilisation de sondes à usage unique et le lavage des mains. La fréquence des autosondages varie en fonction des besoins spécifiques de chaque individu. Concernant le traitement par injections (toxine botulique) dans la paroi de la vessie, cette approche est envisagée

lorsque les autres traitements s'avèrent insuffisants. Ces injections sont effectuées sous anesthésie locale. Pour cela, un cystoscope, qui est un tube fin muni d'une source lumineuse et d'une caméra, est introduit par l'urètre jusqu'à la vessie. Le médicament injecté a pour but de réduire les contractions involontaires de la vessie et son effet dure entre 6 et 9 mois, nécessitant ainsi des injections périodiques. Ces traitements requièrent l'utilisation d'autosondages pour assurer une vidange complète de la vessie.

Des interventions chirurgicales sont envisagées plus rarement, après une évaluation des bénéfices et des risques par une équipe pluridisciplinaire comprenant urologues, médecins de médecine physique et de réadaptation (MPR) et neurologues. En conclusion, un diagnostic précis et un traitement personnalisé sont essentiels pour gérer efficacement les troubles urinaires. Les approches

Le saviez-vous ?

Ce ne sont pas les autosondages urinaires qui sont responsables d'infections urinaires, mais bel et bien la rétention chronique d'urine. Les troubles urinaires représentent ce que l'on appelle une "épine irritative" susceptible d'aggraver les autres symptômes de la SEP comme la marche (aggravation de la spasticité).

thérapeutiques doivent être adaptées à chaque patient, en prenant en compte les aspects physiques, psychologiques et sociaux de leur condition.

Troubles anorectaux

Les troubles anorectaux sont très peu étudiés et sont sous-estimés. Néanmoins, leur prévalence est élevée et leurs retentissements non négligeables. La constipation et les fuites fécales sont les symptômes les plus décrits. Tout comme les troubles vésicosphinctériens, ils représentent les principales épines irritatives de la maladie et doivent faire l'objet d'un dépistage systématique. Leur prise en charge est diététique, médicamenteuse et parfois rééducative.

Dans le contexte de la SEP, les troubles colorectaux d'origine neurologique représentent un défi significatif pour les patients. Ces troubles, bien que moins étudiés, sont assez fréquents et ont un impact non négligeable sur la qualité de vie. La constipation est l'un des symptômes les plus courants, touchant entre 35 et 68 % des patients SEP, un taux bien supérieur à la moyenne de 14 % observée dans la population générale. La définition de la constipation se base sur le nombre de selles (moins de 3 par semaine) et leur consistance (trop dures). Par ail-

leurs, l'incontinence fécale affecte entre 29 et 51 % des patients SEP, contre seulement 2 % dans la population générale. Elle se caractérise par une perte involontaire de selles, parfois associée à des diarrhées, définie par des émissions de selles de plus de 300 g/j ou plus de 3 selles/j. Les patients atteints de SEP sont plus sujets au syndrome du côlon irritable, touchant environ 9,4 à 19,3 % d'entre eux, soit 2 fois plus que dans la population générale.

Prise en charge de la constipation

Dans la gestion des troubles colorectaux associés à la SEP, des mesures hygiénodiététiques jouent un rôle crucial. Il est recommandé d'éliminer, si possible, les traitements qui peuvent induire ou aggraver la constipation. Une bonne hydratation est essentielle. Bien que l'impact de l'activité physique sur la constipation ne soit pas clairement établi dans la population générale, elle est conseillée pour les patients atteints de SEP. Concernant l'alimentation, un apport en fibres solubles, entre 15 et 20 g/j, est suggéré, sans dépasser cette quantité. Le régime FODMAP, qui limite certains hydrates de carbone (sucres) qui peuvent fermenter, peut être envisagé pour limiter l'inconfort intestinal.



QUESTION OUVERTE

Patient-Reported Outcomes Measures (PROM, mesures des résultats déclarés par les patients) et Patient-Reported Outcomes (PRO, résultats rapportés par les patients)

Thibault Moreau¹
Frédéric Taithe²



Un concept indispensable : les outils d'évaluations cliniques classiquement utilisés dans la SEP font souvent intervenir une tierce personne, à l'instar du score de handicap physique (EDSS*). Ces outils présentent une sensibilité, une reproductibilité et un champ d'exploration de la maladie limités, mais qui peuvent être enrichis par l'intégration de données reflétant la perception plus directe des patients et de leur santé. Différents paramètres peuvent être recueillis auprès du patient, sans intermédiaires, en utilisant des outils de mesure, les "Patient-Reported Outcomes Measures" (PROM), qui sont soit génériques de la santé globale, soit spécifiques de la maladie explorée. Ces PROM utilisent le plus souvent des autoquestionnaires, mais ils peuvent également faire appel à des objets connectés (tablette, smartphone, montre, etc.). Ils ont ainsi l'avantage de pouvoir être renseignés à distance de manière simple et potentiellement peu coûteuse sur une longue période.

Reconnue par les cliniciens et encouragée par la Haute Autorité de santé (HAS), l'utilisation des PROM dans le domaine de la SEP pourrait permettre :

- une prise en charge plus personnalisée de la maladie en tenant compte d'éléments qui font sens pour le patient et en améliorant la communication médecin-patient ;
- une meilleure connaissance de la maladie ; ces outils pourraient être utilisés pour améliorer le diagnostic d'une progression du handicap indépendante de l'activité inflammatoire de la maladie ou un passage en forme secondairement progressive ;

.../...

- une évaluation plus fine de l'impact des thérapeutiques immunosuppressives en intégrant ces mesures dans les objectifs secondaires d'efficacité de futurs traitements ;
- l'émergence d'outils pronostiques qui, avec l'utilisation de l'intelligence artificielle, pourraient prédire l'évolution de la maladie à l'échelle d'une population ou d'une personne.

Mais avec des conditions : tâche difficile que de trouver des limites à l'utilisation large des PROM ou des PRO (*Patient-Reported Outcomes*) dans la prise en charge de la SEP !

Les PRO sont nés d'abord pour les essais thérapeutiques, ce qui n'est pas un reflet objectif de la vie réelle. Ils sont souvent sous la forme de questionnaires disparates, non validés scientifiquement et d'interprétation complexe. Les modalités de recueil sont rarement rigoureuses et précises : le patient lui-même doit répondre aux questionnaires avec des supports divers, des délais différents (6 mois pour une forme rémittente, 12 mois pour une forme progressive), dans les mêmes conditions de passation, etc., pour une reproductibilité au fil du temps. Les thématiques à recueillir sont dépendantes de nombreuses variables comme la forme clinique, l'âge, le contexte environnemental, socioéconomique, le niveau de handicap, le niveau cognitif, le genre, etc., le choix de ces variables étant essentiel pour un bon reflet global de la maladie et de son retentissement. Les PRO doivent être adaptés aux différentes cultures, traduits de façon précise et reproductibles dans les différentes langues. Les soignants doivent acquérir cette culture encore éloignée de leurs habitudes en quête des biomarqueurs classiques de la maladie (poussée, progression, IRM, etc.). Les PRO, qui incluent l'impact socioprofessionnel, le bien-être social, l'utilité et la capacité, doivent être aussi intégrés.

La compétition est sévère entre les instituts de recherche pour valider les PRO et les PROM dans la SEP avec des outils simples, des questionnaires brefs, culturellement transposables, et surtout scientifiquement validés. Le malade sera alors davantage pris en charge que sa maladie, les décisions partagées seront plus aisées. La médecine personnalisée émerge enfin...

¹ Service de neurologie, CHU de Dijon.

² Service de neurologie, CHU de Clermont-Ferrand.

La rééducation est une approche thérapeutique. Ainsi, des massages abdominaux dans le sens horaire, suivant le cadre colique, sont recommandés pendant environ 10 minutes pour aider à la gestion de la constipation. D'autres techniques spécifiques comme les massages réflexes du tissu conjonctif effectués par un kinésithérapeute pour stimuler le système sympathique peuvent être efficaces. Une présentation aux toilettes systématique après les repas permet de tirer parti du réflexe gastrocolique et une bonne installation sur les toilettes avec les pieds surélevés facilite l'exonération. Dans certains cas, la stimulation digitale peut s'avérer nécessaire.

Le traitement médicamenteux des troubles colorectaux dépend de la consistance des selles et de la gêne ressentie par le patient. Il nécessite une évaluation régulière et continue. Des laxatifs doux par voie orale sont utilisés si les selles sont dures, tandis que des suppositoires peuvent être prescrits pour faciliter l'évacuation. Des lavements peuvent être indiqués en cas d'absence de selles pendant plusieurs jours.

Prise en charge de l'incontinence anale

L'incontinence anale représente une source majeure d'inconfort pour les

patients atteints de SEP. En cas de diarrhée isolée, il est important de rechercher l'étiologie et d'envisager un traitement constipant, comme les ralentisseurs de transit sur prescription médicale. En cas de trouble du transit associé, il faut éliminer la possibilité d'un fécalome*, souvent sur fond de constipation chronique, et revoir la prise thérapeutique pour ajuster les laxatifs ou traiter d'autres troubles digestifs induits par des médicaments associés.

Concernant la rééducation, le bio-feedback et l'électrostimulation sont utilisés pour améliorer la fonctionnalité du sphincter anal externe et la perception du besoin. Ces méthodes de rééducation peuvent aider à améliorer la continence et la gestion des troubles colorectaux.

Il existe également une prise en charge chirurgicale. Ainsi, la réparation du sphincter anal est possible, mais souvent associée à de mauvais résultats chez les patients atteints de SEP. D'autres techniques chirurgicales, comme le lavement antérograde ou la stomie continente, peuvent être envisagées après une concertation pluridisciplinaire.

En conclusion, la prise en charge des troubles colorectaux chez les patients atteints de SEP nécessite une approche globale qui inclut des changements diététiques, des mesures physiques,

des traitements médicamenteux et, dans certains cas, des interventions chirurgicales ou de rééducation. Une attention particulière à ces aspects peut grandement contribuer à améliorer la qualité de vie des personnes touchées par cette maladie.

Le saviez-vous ?

La constipation est une épine irritative et peut aggraver les troubles urinaires et d'autres symptômes résiduels de la SEP (spasticité).

Troubles génitosexuels

Les troubles sexuels sont fréquemment présents dès le début de la maladie avec un retentissement important sur la qualité de vie. Il s'agit de troubles de la libido et de l'orgasme chez la femme, plutôt de troubles de l'érection chez l'homme. Leur dépistage devrait se généraliser. Leur prise en charge est médicamenteuse et psychologique, et il est indispensable de prendre en compte les symptômes tels que la fatigue, la dépression, les douleurs, etc., à la fois aggravant des troubles et limitant l'activité sexuelle. Une proportion significative de patients atteints de SEP (40 à 74 %) rapporte des troubles sexuels et environ 45 % d'entre eux réduisent ou cessent toute activité sexuelle dès le début de la maladie. Les troubles

sexuels liés à la SEP se divisent en 3 catégories :

- **les troubles sexuels primaires**, directement liés à l'atteinte du système nerveux. Chez l'homme, cela peut inclure des difficultés à obtenir ou à maintenir une érection, des troubles de l'éjaculation, une sensibilité réduite des organes génitaux et une diminution de la libido. Chez la femme, ce sont des troubles de lubrification vaginale, une baisse de la libido, des troubles de sensibilité, voire une hypersensibilité vaginale ;

- **les troubles sexuels secondaires**, liés à d'autres symptômes de la SEP et qui gênent l'activité sexuelle, tels que les troubles urinaires, la fatigue, la faiblesse musculaire, la spasticité ou le manque de concentration ;

- **les troubles sexuels tertiaires**, dus à des difficultés psychosociales et culturelles, comme le manque d'estime de soi, l'anxiété, la dépression, ou à des changements dans le rôle familial.

Il est important de noter qu'il n'y a pas de corrélation directe entre le degré de handicap physique, mesuré par l'EDSS (*Expanded Disability Status Scale*), et les dysfonctionnements érectiles, bien que les patients avec un EDSS supérieur ou égal à 6,0 rapportent souvent une moindre satisfaction sexuelle. Les troubles moteurs

peuvent entraver les mouvements physiques nécessaires lors des rapports sexuels, mais des adaptations existent pour pallier ces difficultés. De plus, l'impact psychologique de la perte d'autonomie et de virilité peut affecter profondément l'estime de soi. Les médicaments utilisés pour traiter la SEP n'ont pas de lien direct avec les troubles génitosexuels, bien que la fatigue causée par certains traitements puisse aggraver ces difficultés. Les traitements immunosuppresseurs à long terme peuvent présenter des risques pour la procréation. Quant aux antalgiques de niveau I, ils n'ont pas d'effets néfastes sur la sexualité, contrairement aux antiépileptiques utilisés comme antalgiques qui peuvent accentuer la fatigue et avoir une action délétère sur la sexualité en raison de leur effet direct sur le SNC.

Concernant la prise en charge, des médicaments amplificateurs de l'érection peuvent être prescrits pour les troubles sexuels primaires chez l'homme. Cependant, il est à noter qu'ils sont inefficaces en l'absence de désir sexuel. Des traitements injectables en intracaverneux (situés de chaque côté de la face dorsale de la verge) sont également disponibles et remboursés dans cette indication.

Chez la femme, les sensations désagréables peuvent être traitées par des médicaments spécifiques, et les

troubles de lubrification par des gels lubrifiants. L'électrostimulation et l'utilisation de vibromasseurs peuvent également aider en cas d'insensibilité ou de dyspareunie (douleur lors de la pénétration).

Pour les troubles sexuels secondaires, il est crucial de traiter spécifiquement les troubles urinaires et anorectaux associés, ainsi que les autres symptômes liés à la SEP.

Enfin, pour les troubles sexuels tertiaires, un soutien psychologique global, des thérapies de couple et la gestion du stress sont recommandés. En conclusion, la fréquence des troubles génitosexuels est élevée, touchant 50 à 80 % des femmes et 50 à 90 % des hommes atteints de SEP. Ces troubles ont des causes multifactorielles et peuvent apparaître indépendamment du sexe, de l'âge, de la durée de la maladie ou du degré de handicap. Il est important d'aborder ces sujets avec les professionnels de santé, en évaluant notamment la fatigue, la douleur, la dépression et la spasticité, ainsi que les habitudes antérieures du couple et le désir d'enfants.

Le saviez-vous ?

Il est essentiel de reconnaître que handicap et sexualité ne sont pas incompatibles et qu'il existe des traitements efficaces, y compris pour les femmes.

Troubles (in)visibles et activité physique

Dans le contexte de la SEP, les troubles locomoteurs contribuent à une sédentarité forcée, entraînant un déconditionnement physique notable. L'activité physique vise à combattre ce déconditionnement, à réduire la fatigue et à atténuer certains symptômes, dans le but d'améliorer les capacités fonctionnelles des patients et leur qualité de vie.

Autrefois, l'exercice physique était souvent déconseillé aux personnes souffrant de SEP en raison des craintes liées à l'aggravation de la fatigue et au déclenchement de poussées. Cependant, cette vision a radicalement changé grâce aux récentes études scientifiques qui ont clairement établi qu'il n'y avait aucun risque d'exacerbation de la maladie avec la pratique régulière d'une activité physique. Bien plus, ces travaux ont révélé des effets positifs sur la condition physique des patients et sur leur qualité de vie.

Les formes d'activité physique recommandées incluent des programmes de réentraînement à l'effort et de renforcement musculaire, souvent pratiqués dans des services de rééducation. Ces programmes peuvent également être proposés à domicile ou en club de sport, idéalement supervisés par des pro-

fessionnels de santé spécialisés dans le handicap et la SEP. L'objectif principal est d'améliorer l'endurance physique. Les exercices sont variés, utilisant des équipements comme le vélo elliptique, les cycloergomètres, les tapis de course, les rameurs, et incluent des activités comme la marche nordique. Il est conseillé de pratiquer ces activités au moins 2 à 3 fois par semaine, pour des séances de 20 à 30 minutes.

En parallèle, le renforcement musculaire est essentiel pour augmenter la force musculaire, ce qui a un impact direct sur l'amélioration de la mobilité, de l'équilibre et des capacités fonctionnelles générales. Ces exercices sont généralement effectués à une intensité modérée, avec des séances régulières pour maintenir les bénéfices acquis.

Outre ces programmes structurés, d'autres activités comme le yoga, le tai-chi et la méthode Pilates ont été évaluées et se sont avérées bénéfiques pour les patients atteints de SEP. Ces activités contribuent à améliorer la fatigue, l'humeur, l'équilibre et la coordination des mouvements. L'équitation, notamment sous forme d'équithérapie et d'hippothérapie, est une autre option thérapeutique, utilisée depuis longtemps pour ses bienfaits en neurologie. L'interaction avec le cheval offre des avantages

uniques, notamment l'amélioration de la posture, de l'équilibre et de la musculature globale. De plus, le contact avec l'animal apporte souvent un apaisement et un bien-être aux personnes atteintes de SEP. En définitive, tous les sports sont possibles sous réserve d'être adaptés au handicap du patient et à ses envies. En conclusion, la plupart des activités sportives sont adaptées et bénéfiques pour les personnes atteintes de SEP, à condition d'être ajustées à leurs capacités physiques et accompagnées de manière personnalisée. L'activité physique, loin d'être un risque, est un atout majeur pour la gestion de la SEP, améliorant à la fois la condition physique et la qualité de vie des patients.

À retenir

- Il vaut mieux 3 séances de 20 minutes par semaine qu'une séance de 1 heure. Ce sont la fréquence et la régularité qui priment sur la performance.
- L'activité fractionnée doit être privilégiée avec une augmentation progressive de la durée et de l'intensité de l'effort sans oublier les temps de récupération qui sont primordiaux.

Quotidien et SEP

Il est important de maintenir une activité professionnelle le plus longtemps possible (*cf. chapitres 7 et 9*).

Les loisirs sont importants afin d'éviter l'isolement, le repli sur soi, et pour améliorer la qualité de vie. La fatigue reste souvent le facteur qui limite la participation à des sorties ; il faut là aussi planifier en fonction de l'emploi du temps quotidien.

Les voyages sont possibles, aucune restriction de destination n'existe. Selon le pays, les équipements et l'hôtellerie sont plus ou moins bien adaptés à un handicap. Il est donc important de le vérifier avant de partir. Des services sont mis en place par les compagnies aériennes et ferroviaires pour aider à voyager, il faut solliciter le service si besoin est. La législation internationale oblige les voyageurs à réaliser des vaccinations spécifiques à certains pays. Même dans les zones moins exotiques, il est important d'avoir avant son départ en vacances un calendrier vaccinal à jour, en particulier concernant le tétanos. Aujourd'hui, les études scientifiques confirment l'absence de causalité entre le déclenchement de la SEP, la survenue de poussées et la réalisation de vaccinations. Cependant, certains traitements ne permettent pas de réaliser

des vaccins vivants. C'est pourquoi il est important de discuter avec son neurologue traitant de l'indication et du meilleur moment pour réaliser les vaccinations nécessaires.

Conduite automobile

Conduire implique d'avoir de bonnes capacités motrices et sensorielles (vue, audition, motricité, etc.) ainsi que de bonnes capacités cognitives et comportementales (informations visuelles, orientation dans l'espace, appréciation des vitesses et distances, concentration, prise de décision rapide en tenant compte de nombreux paramètres, contrôle des impulsions, patience, etc.). Il suffit qu'une seule de ces capacités soit diminuée pour que la conduite devienne risquée. Les professionnels de soins (médecin traitant, neurologue, médecin de médecine physique et réadaptation, orthophoniste, etc.) sont là pour informer, conseiller et répondre aux questions à ce sujet. Faire une évaluation auprès d'une auto-école peut

également permettre d'évaluer la conduite en situation réelle.

L'article R. 412-6 du Code de la route indique que "tout conducteur de véhicule doit se tenir constamment en état et en position d'exécuter commodément et sans délai toutes les manœuvres qui lui incombent". L'arrêté du 21 décembre 2005, modifié le 18 décembre 2015 a fixé une liste d'affections potentiellement incompatibles avec la conduite automobile et le décret n° 2012-886 du 17 juillet 2012 soumet au contrôle médical les candidats au permis ou les titulaires du permis de conduire atteints d'une affection médicale incompatible. Lorsqu'une personne est atteinte par une de ces affections, la loi oblige à consulter un médecin agréé par le préfet. La commission médicale de la préfecture validera la position du médecin. Les frais du contrôle médical, ainsi que ceux d'éventuels examens complémentaires, ne sont pas remboursés par la Sécurité sociale. Toutefois,



L'intervention orthophonique dans les troubles de l'élocution et de la déglutition ainsi que dans les troubles cognitifs et langagiers.



Carole Moreau vous répond.

ce contrôle médical est gratuit pour les personnes handicapées dont le taux d'invalidité reconnu est égal ou supérieur à 50 %.

La compagnie d'assurances doit également être informée.

L'arrêt de la conduite peut être difficile à vivre. En effet, la conduite est source d'indépendance. Son interruption

peut être à l'origine d'une limitation des activités de gestion du quotidien (courses, rendez-vous), de loisirs, de rencontres, etc. Des solutions de remplacement existent (transports en commun, solidarité-famille, voisins, entourage, services d'aide à domicile, taxis, covoiturage, livraisons à domicile, etc.).



PENSÉE PHILOSOPHIQUE

Régis Aubry

La part invisible du handicap, en particulier la douleur et la fatigue, est une réalité à la fois vécue et difficile à vivre, envahissant parfois le champ de la conscience, altérant la qualité voire le sens de l'existence. Cette réalité doit être recherchée, évaluée, traitée quand cela est possible. La reconnaître est essentiel : cela revient à reconnaître la personne comme un sujet.

CHAPITRE 5

Comment le cerveau et la moelle épinière sont-ils touchés dans la SEP ?

Physiopathologie et voies de recherche



Laure Michel
Rennes¹



Maxime Maugendre
Rennes²



Mary-Amélie Masson
Paris³



Brahim Nait Oumesmar
Paris³

La SEP est une maladie auto-immune du système nerveux central engendrant des lésions des oligodendrocytes* et des gaines de myéline*. Ces lésions dites "démýélinisantes" peuvent affecter aussi bien la substance blanche que la substance grise. Sur le plan neuropathologique, elles apparaissent sous la forme de plaques. Les lésions de la SEP sont hétérogènes et peuvent affecter le cerveau, la moelle épinière et les nerfs optiques. Les différentes formes cliniques de la SEP sont le reflet de divers mécanismes physiopathologiques au cours de la maladie. Dans ce chapitre, seront traités plus particulièrement les mécanismes conduisant à la formation des lésions de la SEP et les voies de recherche visant à limiter ces lésions et à favoriser la régénération de la myéline (encore appelée "remýélinisation"*) et la neuroprotection*. Ces voies de recherche constituent un enjeu majeur pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques visant à limiter la progression des déficits neurologiques dans la SEP.

¹Service de neurologie, CHU de Rennes, Inserm UMR 1236, université de Rennes.

²Inserm UMR 1236, MOBIDIC, Rennes.

³Institut du cerveau, Sorbonne université, Inserm U1127, CNRS UMR7225, Paris.

Physiopathologie des poussées

Plus de 80 % des patients débutent la SEP par l'apparition de poussées cliniques. Ces poussées sont le reflet d'une infiltration de cellules immunitaires provenant du système immunitaire périphérique et conduisant à la destruction de la myéline. Dans ce chapitre, les facteurs déclenchants ne seront pas détaillés (ils sont développés dans le **chapitre 1**). L'hypothèse actuellement privilégiée pour expliquer le déclenchement de la maladie repose sur le principe de mimétisme moléculaire, défini comme une similarité entre des antigènes du soi et des agents pathogènes (comme certains virus), qui aboutit à une activation du système immunitaire. Cette activation, couplée à un défaut de tolérance immunologique, entraîne une infiltration des cellules immunitaires au sein du système nerveux central (SNC) responsable des lésions démyélinisantes.

Système immunitaire périphérique : acteurs impliqués, interactions (figure 1A, p. 107 et B, p. 108)

Lors de l'instauration de la maladie ou lors d'une poussée, des lymphocytes T (LT) CD4⁺ autoréactifs sont activés en périphérie au sein des

organes lymphoïdes secondaires par des cellules présentatrices d'antigène (CPA). Les lymphocytes B (LB) jouent probablement un rôle majeur à ce stade d'activation et une étude récente démontre ainsi que les LB mémoires CD27⁺ sont indispensables à l'activation des LT CD4⁺ auto-proliférants circulants. Cela concorde avec l'efficacité quasi optimale des thérapies diminuant les LB (anti-CD20), dont l'effet touche principalement les populations de LB naïfs, activés, mémoires, mais non les cellules sécrétrices d'anticorps. Une fois activés, les LT CD4⁺ se polarisent en LT CD4⁺ Th1, 2, 17 se caractérisant par des sécrétions cytokiniques différentes. Dans la SEP, les principaux sous-types de LT CD4⁺ impliqués sont Th1 (IFN γ) et Th17 (IL-17, IL-22, IL-21, GM-CSF).

Infiltration des cellules immunitaires

La pénétration de cellules immunitaires périphériques au sein du SNC est un facteur essentiel pour le déclenchement d'une nouvelle poussée. Cette pénétration se fait par un mécanisme de transmigration à travers la barrière hématoencéphalique*. Cette diapédèse* se fait en plusieurs étapes. Tout d'abord, une première interaction avec les cellules endothéliales* par l'intermédiaire des sélectines* qui

A

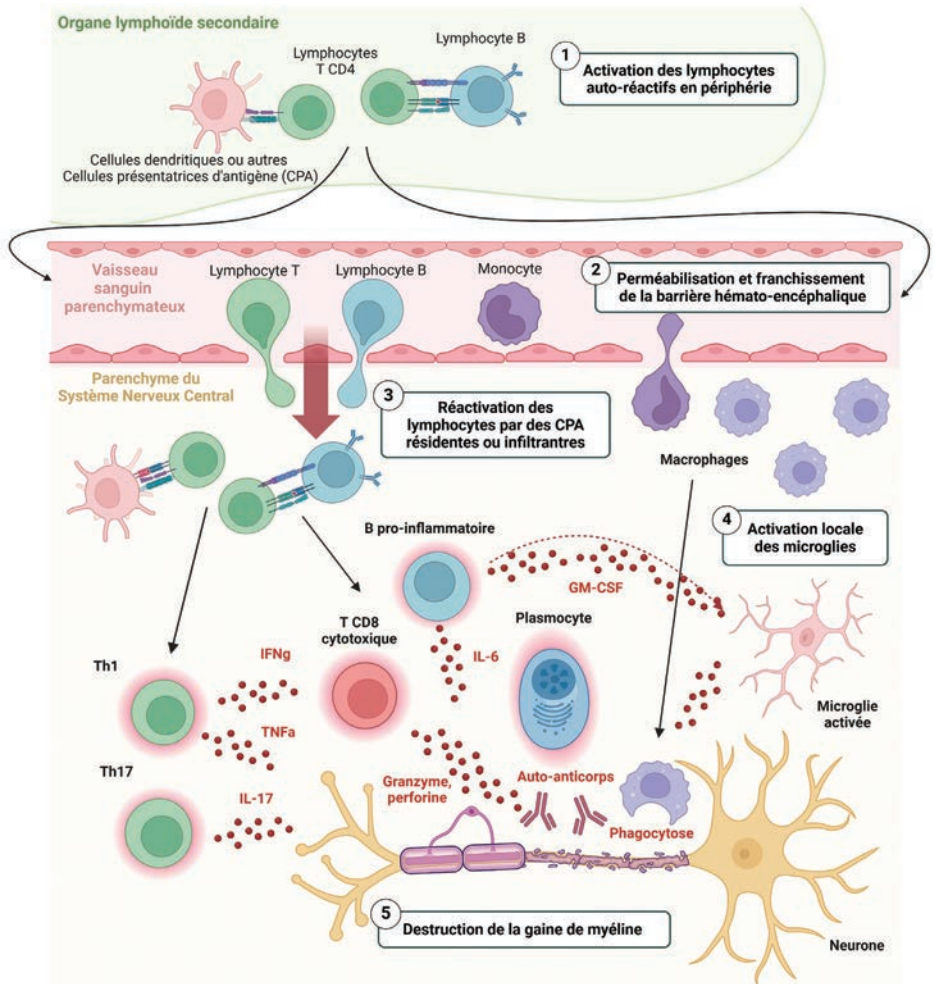


Figure 1A. L'instauration de la maladie: importance de l'interaction entre les lymphocytes T CD4⁺ et les lymphocytes B (réalisé par BioRender).

B

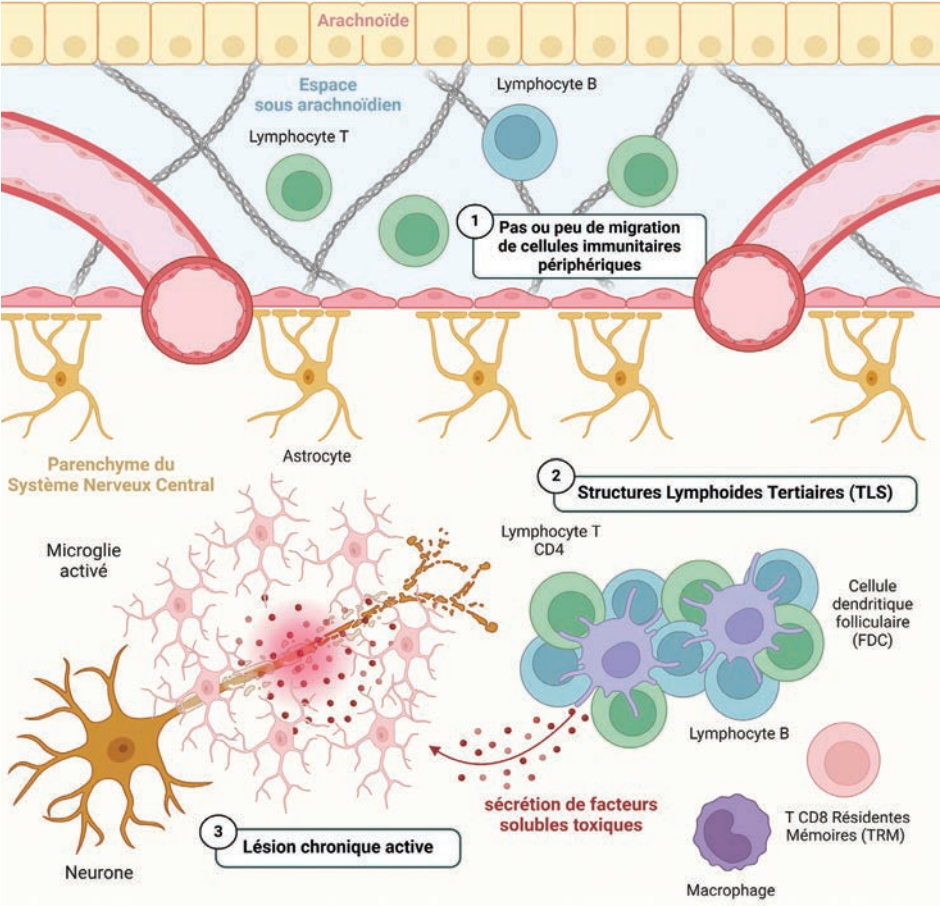


Figure 1B. Du stade rémittent à la progression : implication du système immunitaire (réalisé par BioRender).

permet un ralentissement des cellules immunitaires. Ensuite, l'arrêt et l'adhésion ferme des leucocytes* sur l'endothélium qui dépend de l'activation des intégrines* $\beta 2$ comme Mac-1 ou LFA-1 sur la surface des leucocytes. Cette adhésion est suivie d'une interaction avec les protéines des cellules endothéliales appartenant à la super-famille des immunoglobulines comme ICAM-1. Enfin, avant la migration qui peut se faire entre ou à travers les cellules endothéliales. Les LT CD4⁺ Th17 sont particulièrement aptes à franchir la barrière hématoencéphalique car l'IL-17 et l'IL-22 qu'ils sécrètent se lient à des récepteurs* situés à la surface des cellules endothéliales de la barrière, facilitant leur transmigration.

Formation des lésions : les cellules effectrices

Au sein du SNC, les cellules immunitaires peuvent être réactivées par des cellules présentatrices d'antigène locales et déclencher alors une réaction inflammatoire. D'autres cellules immunitaires (les LT CD8⁺, les monocytes*-macrophages et les LB) sont recrutées et viennent amplifier la réponse inflammatoire, à côté des cellules immunitaires résidentes du SNC telles que les cellules microgliales*.

Parmi les principaux acteurs de l'inflammation, on retrouve les cellules Th1,

qui sécrètent les cytokines* IFN γ et TNF α et activent les macrophages, ainsi que les cellules Th17, qui sécrètent les cytokines pro-inflammatoires IL-17A et IL-22. Les LT CD8 effecteurs vont, eux, être capables de reconnaître spécifiquement leurs cellules cibles et de les tuer par des processus de cytotoxicité. Cette propriété des LT CD8 effecteurs leur a d'ailleurs valu le nom de "lymphocytes T cytotoxiques". La lyse de la cellule cible se fait à la suite de l'exocytose* de granules contenant plusieurs molécules comme les granzymes et la perforine.

Survenue des poussées : quels déclencheurs ?

Bien que des cellules immunitaires mémoires restent présentes dans le SNC des patients après la résolution d'un premier épisode inflammatoire, elles nécessitent un nouveau déclencheur pour provoquer une nouvelle poussée et recruter de nouvelles cellules depuis la périphérie. Plusieurs pistes ont été avancées pour tenter d'expliquer la succession de ces poussées inflammatoires.

L'une des possibilités repose sur des infections par d'autres agents pathogènes (bactéries ou virus) qui viendraient stimuler le système immunitaire et réactiveraient la réponse auto-immune. En effet, les stimulations microbiennes, combi-

nées avec un stress oxydatif, peuvent induire une hyperactivité des cellules T effectrices. Le stress oxydatif du SNC face à une nouvelle infection pourrait ainsi participer à la réactivation des cellules T encéphalito-géniques et conduire à une poussée inflammatoire.

Une autre hypothèse repose sur le phénomène d' "extension d'épitope", déjà impliqué dans plusieurs maladies auto-immunes. À la suite de la première réponse immunitaire dirigée contre un peptide spécifique de la myéline et la dégradation de celle-ci, d'autres épitopes* endogènes peuvent être démasqués et devenir autant de nouvelles cibles pour des LB et des LT auto-immuns. On parle d' "épitope intramoléculaire" si le nouveau peptide ciblé appartient à la même protéine que le peptide initial et d' "épitope intermoléculaire" si le nouveau peptide appartient à une autre protéine de la gaine de myéline. Ainsi, même si la réaction auto-immune initiale finit par être maîtrisée, de nouveaux antigènes prennent le relais et pourraient expliquer la survenue de poussées successives. Ce phénomène d'extension d'épitope est peu décrit dans la SEP, mais il est bien documenté dans son modèle animal, l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE).

Régulation du système immunitaire

Le système immunitaire dispose de plusieurs mécanismes de protection visant à empêcher la réaction de ses cellules immunitaires contre les composants de l'organisme lui-même, appelés "autoantigènes". On parle de "tolérance immunitaire".

Les lymphocytes, médiateurs de l'immunité adaptative, reconnaissent les antigènes étrangers à l'organisme à l'aide de récepteurs hautement spécifiques. Parmi les lymphocytes immatures, ceux susceptibles de réagir fortement contre les antigènes de l'organisme sont éliminés par différents mécanismes de sélection. Le premier est une sélection négative ayant lieu dans la moelle osseuse et le thymus et qui correspond à la tolérance immunitaire centrale. Cependant, certains lymphocytes autoréactifs peuvent échapper à la sélection négative et atteindre les organes lymphoïdes secondaires. Nos organismes ne déclenchent toutefois pas systématiquement des maladies auto-immunes car l'activité de ces cellules autoréactives est contrôlée en périphérie par des LB régulateurs (Breg) ou des LT régulateurs (Treg). Il s'agit de la tolérance immunitaire périphérique. Ces lymphocytes régulateurs se caractérisent pour les lymphocytes Treg par



CHERCHEUR

*Que se passe-t-il pour les neurones ?*Pascale Durbec¹

La myélinisation commence à la fin de la période foetale et se poursuit pendant l'enfance et l'adolescence. Des découvertes récentes ont révélé que la myélinisation se maintient à l'âge adulte grâce à la présence de progéniteurs d'oligodendrocytes (*oligodendrocyte precursor cells*, OPC). La myéline est donc constamment remodelée en réponse à l'activité cérébrale, jouant ainsi un rôle essentiel dans les processus d'apprentissage et de mémoire. La perturbation de la myéline, que ce soit par perte, altération ou modifications subtiles, peut compromettre le fonctionnement des réseaux neuronaux, entraînant des déficits fonctionnels. C'est le cas dans la SEP lorsque le système immunitaire attaque à tort la myéline, provoquant sa destruction. La myéline détruite est nettoyée de l'environnement par les cellules microgliales. La destruction de la myéline laisse les fibres nerveuses exposées, perturbe la communication électrique entre les neurones et engendre une souffrance précoce de l'axone* pouvant entraîner la mort neuronale.

L'organisme possède un mécanisme naturel de réparation, appelé "remyélinisation", qui mobilise les OPC vers les zones endommagées. Ces OPC peuvent être recrutés au site lésionnel et générer de nouveaux oligodendrocytes fonctionnels, qui sont responsables de la production de nouvelle myéline autour des fibres nerveuses exposées (*figure 2, p. 112*). Des études récentes suggèrent que les oligodendrocytes qui survivent à l'attaque inflammatoire peuvent aussi participer à la réparation en générant de nouveaux segments de myéline.

La remyélinisation, processus continu et dynamique, peut partiellement restaurer la fonction des neurones. La régénération de la myéline détruite est efficace chez les animaux atteints de SEP, mais diminue avec le vieillissement. Chez les patients atteints de SEP, la remyélinisation existe aussi, mais est souvent insuffisante et présente des profils de réparation variés. Comprendre les raisons de ces échecs est crucial pour développer des thérapies ciblées et efficaces.

¹ CNRS-Aix Marseille université, IBDM-UMR 7288, Parc scientifique de Luminy, Marseille.

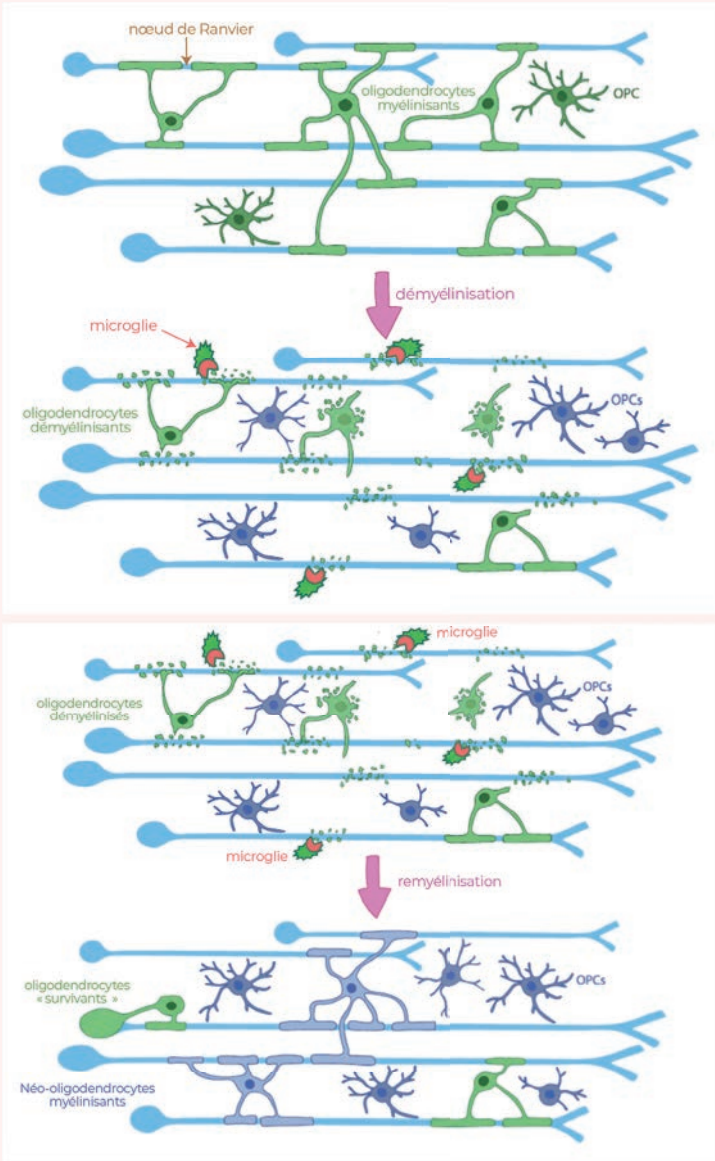


Figure 2. Cellules impliquées dans la démyélinisation et la remyélinisation
(Les mécanismes de la SEP, www.francesep.org).

l'expression d'un facteur de transcription Foxp3, et pour les lymphocytes Breg par leur capacité de sécrétion d'IL-10.

Comme dans beaucoup de maladies auto-immunes, les patients atteints de SEP présentent une altération dans leurs mécanismes immunorégulateurs. Plusieurs dysfonctionnements ont notamment été identifiés parmi les cellules T et B régulatrices. Concernant les Breg, il est difficile de statuer sur une éventuelle réduction de leur nombre chez les patients atteints de SEP. En effet, leur phénotype étant mal défini et mal connu à ce jour, les résultats sont contradictoires et difficilement comparables. L'importance de ces cellules a surtout été démontrée dans les modèles de neuro-inflammation dans lesquels les LB, sécrétant de l'IL-10, semblent essentiels à la rémission de la maladie (cf. **Physiopathologie des rémissions**). Concernant les Treg, une méta-analyse de 16 études a récemment conclu que leur proportion chez les patients atteints de SEP était réduite par rapport à celle d'un groupe contrôle. Au-delà de cette réduction numérique, on constate surtout des défaillances fonctionnelles. Lors de tests de coculture in vitro, les Treg issus de patients SEP se montrent moins efficaces que les Treg des individus sains pour réduire la prolifération et la sécrétion d'IFN γ de cellules T auto-

réactives activées par un antigène de la myéline (MOG ou MBP*).

Au-delà du cadre de la SEP, une meilleure compréhension du rôle et du développement de ces cellules régulatrices ouvre des voies potentielles de thérapies novatrices en auto-immunité.

Mécanismes de démyélinisation

Les poussées inflammatoires de la SEP sont aussi caractérisées par une destruction des gaines de myéline isolant les axones. Comme mentionné précédemment, cette démyélinisation est liée à une atteinte auto-immune de composants lipidiques ou protéiques de la myéline et des oligodendrocytes, les cellules myélinisantes du SNC. En neuropathologie, les lésions actives de la SEP sont caractérisées par une démyélinisation, une forte réduction de la densité des oligodendrocytes, une accumulation de cellules inflammatoires et une réactivation oligodendrocytaire et astrocytaire. Dans les lésions actives, la microglie et les macrophages contiennent des débris de myéline, qui sont le signe d'une phagocytose* active des membranes myéliniques. Ces lésions évoluent progressivement vers des lésions mixtes actives/inactives qui se caractérisent par une inflammation et une réactivation astrocytaire en bordure, et un

centre lésionnel dépourvu d'inflammation et avec une très forte déplétion* en oligodendrocytes. À ce stade, des signes de souffrance axonale, comme l'accumulation d'organelles* et de mitochondries*, sont généralement détectés, dans le centre inactif et en bordure de ces lésions. À des stades plus avancés, les lésions évoluent vers des lésions chroniques inactives avec une bordure bien définie, un centre hypocellulaire, complètement dépourvu d'oligodendrocytes et une cicatrice gliale. Les lésions chroniques inactives sont aussi caractérisées par une dégénérescence axonale et sont prédominantes chez les patients avec une durée de la maladie supérieure à 15 ans et chez ceux présentant des formes progressives d'emblée ou secondairement progressives. Cette classification des lésions de la SEP reflète surtout une évolution temporelle de leur développement et les différents types de lésions peuvent être détectés chez un même patient. Il est aussi important de noter qu'en dehors des lésions, une activation diffuse de la microglie et des astrocytes*, des altérations de la barrière hématoencéphalique et une dégénérescence axonale sont très fréquemment détectées par des techniques histologiques dans la substance blanche et la substance grise d'apparence normale, sans signes évidents de démyélinisa-

tion. Ces changements dans la substance blanche et la substance grise d'apparence normale ont été très largement confirmés par les techniques d'imagerie IRM et démontrent que la neurodégénérescence est un processus pathologique rencontré dès les stades précoces de la maladie.

Physiopathologie des rémissions

Les rémissions dans la SEP sont très fortement associées à une réduction des lésions inflammatoires démyélinisantes, à une remyélinisation et à une neuroprotection. Dans cette partie seront décrits les différents mécanismes immunologiques et régénératifs qui sous-tendent les épisodes de rémission dans la SEP.

Mécanismes immunologiques de la rémission : rôle des cellules B et T régulatrices

Dans le modèle murin de la SEP, il a été montré que les LB et les LT régulateurs participaient tous deux à l'entrée en phase de rémission. Ainsi, l'induction de la SEP chez des souris génétiquement déficientes en cellules B entraîne une maladie plus sévère, dépourvue de phases de rémission. Dans un second modèle de souris transgéniques dont



TÉMOIGNAGE : NEUROLOGUE

Pourquoi développer la recherche clinique et les essais thérapeutiques ?



Nicolas Collongues¹

La recherche clinique joue un rôle essentiel dans la compréhension des mécanismes pathologiques, la découverte de nouveaux traitements et l'évaluation de leur efficacité. La neurologie se prête particulièrement bien à la recherche clinique en raison des nombreux aspects physiologiques et pathologiques du système nerveux qui ne sont pas encore totalement compris.

Plusieurs raisons justifient le développement continu de la recherche clinique en médecine :

- **la découverte de nouveaux traitements** : en étudiant les mécanismes biologiques des maladies et en testant de nouveaux médicaments, les chercheurs peuvent identifier des traitements novateurs qui agissent de façon précise sur un mécanisme de la maladie. Les avancées récentes dans le domaine des biothérapies en sont un bon exemple. Alors qu'aucun traitement n'avait l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour traiter la neuromyéélite optique jusqu'en 2019, les neurologues disposent aujourd'hui de 4 traitements que sont l'écilizumab, le ravulizumab, le satralizumab et l'inébilizumab ;
- **une prise en charge adaptée** : les essais thérapeutiques fournissent des données scientifiques fiables qui orientent les décisions des autorités réglementaires et des praticiens. Grâce à ces essais, les médecins peuvent recommander des traitements basés sur des preuves solides (*Evidence-Based Medicine*), ce qui est le fondement de la pratique médicale en consultation ;
- **le développement d'une médecine personnalisée** : un enjeu important de la recherche clinique est son rôle dans la personnalisation des traitements. En comprenant mieux les caractéristiques génétiques, moléculaires et environnementales des patients, les chercheurs et les médecins peuvent concevoir des thérapies adaptées à des sous-groupes spécifiques. Cela ouvre la voie à une médecine de précision, où les traitements sont adaptés de manière individualisée, maximisant ainsi les chances de succès.

¹ Centre d'investigation clinique, Inserm U1434, et département de neurologie, hôpital universitaire de Strasbourg.

les LB ne sécrètent pas d'IL-10, les souris n'entrent pas non plus en phase de rémission. En revanche, transférer des cellules B murines classiques dans ces souris leur permet de normaliser le déroulement de la maladie. Une sous-population de cellules B capables de sécréter la cytokine immunorégulatrice IL-10 joue ainsi un rôle clé dans la résolution du pic inflammatoire dans la SEP murine.

Par ailleurs, la rémission spontanée dans le modèle murin monophasique corrèle avec l'augmentation du nombre de cellules T régulatrices dans le SNC, ce qui suggère un rôle de ces cellules dans l'orchestration de la rémission. La délétion des Treg au pic de la maladie bloque l'entrée en rémission, et génère également une maladie plus sévère. Ces Treg infiltrants lors de la phase de rémission sont ainsi capables d'exercer une action immunosuppressive sur les LT effecteurs. Dans un autre modèle animal caractérisé par une succession de plusieurs phases inflammatoires et de plusieurs rémissions partielles, les rémissions sont associées à une hausse du nombre de Treg en périphérie. La déplétion des Treg par un anticorps anti-CD25 conduit à un déclenchement plus rapide de la maladie, une sévérité accrue et, surtout, à la disparition complète des rémissions secondaires (la toute pre-

mière rémission du modèle parvenant tout de même à s'effectuer en l'absence de Treg), confirmant une fois de plus le rôle des Treg dans l'entrée en rémission et le contrôle des rechutes.

Mécanismes de remyélinisation (figure 3)

Les rémissions sont aussi liées à une régénération des gaines de myéline. Sur le plan neuropathologique, les lésions remyélinisées sont caractérisées par une faible coloration ou un faible marquage en immunohistochimie des protéines de la myéline, formant ainsi des pâleurs myéliniques (encore nommées "*shadow plaques*"). Cette faible coloration myélinique des lésions remyélinisées est due à la présence de gaines de myéline anormalement fines, ne respectant pas la relation entre le diamètre de l'axone et l'épaisseur de la gaine de myéline. Malgré cette caractéristique, la remyélinisation permet une restauration de la conduction saltatoire* de l'influx nerveux et assure une protection des axones contre la dégénérescence. Les axones remyélinisés ont également des internœuds plus courts et une augmentation de la densité de nœuds de Ranvier*, structures amyéliniques le long de l'axone où sont générés les potentiels d'action*.

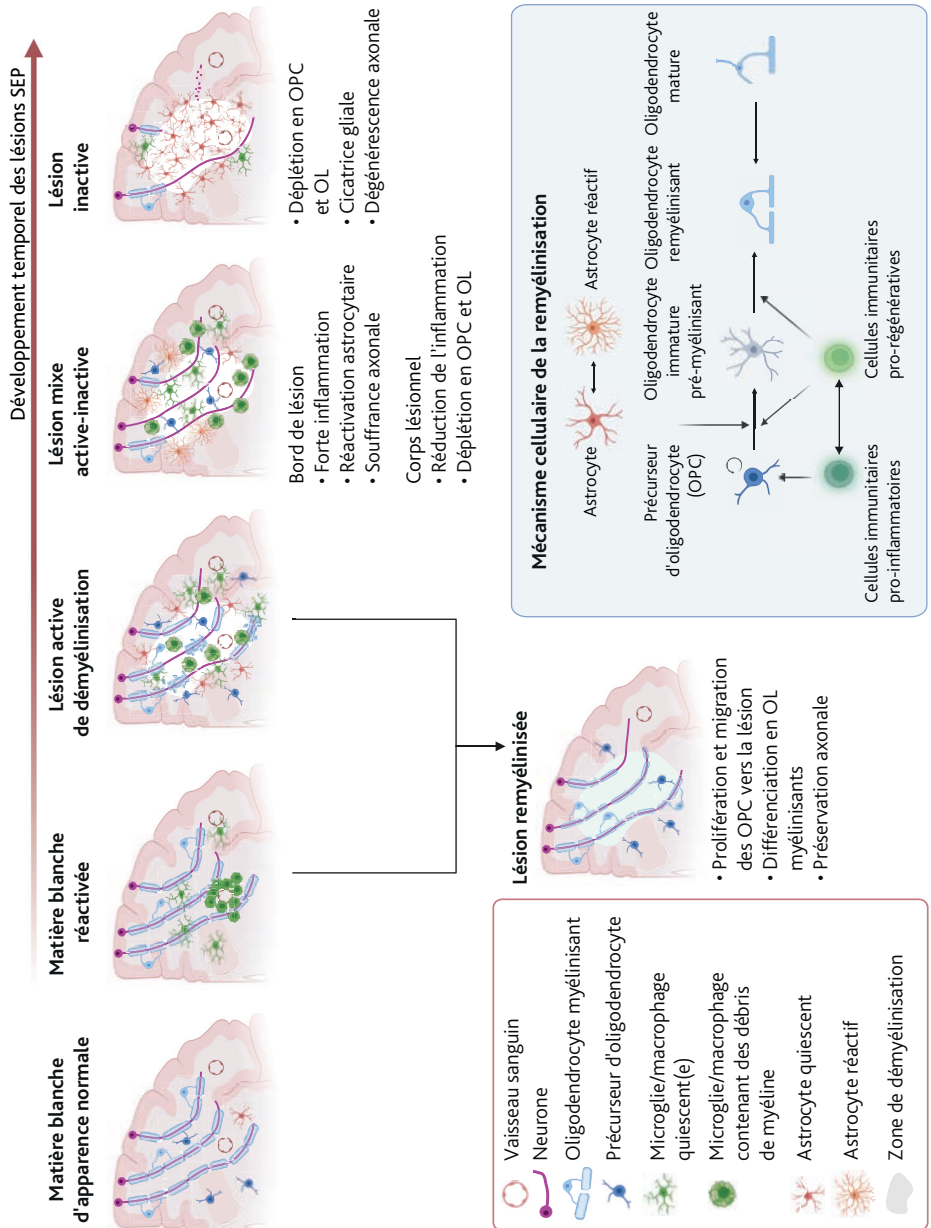


Figure 3. Les différents types de lésions dans la SEP et les mécanismes de remyélinisation.

Il est couramment admis que la remyélinisation est bénéfique pour la rémission des poussées dans la SEP. Cette hypothèse repose essentiellement sur des données dans des modèles expérimentaux de la maladie, qui ne reproduisent que très partiellement la pathologie humaine. Mais ce n'est que très récemment qu'une corrélation entre la remyélinisation et le score clinique de handicap, EDSS, a été clairement établie dans la SEP, grâce, notamment, au développement de nouvelles techniques d'imagerie par tomographie à émission de positons (TEP) spécifique de la myéline. Ces avancées récentes d'imagerie de la myéline ont démontré une corrélation inverse entre les scores cliniques EDSS et le profil de remyélinisation chez les patients. De plus, ce processus régénératif, bien que très hétérogène selon les patients, est retrouvé aussi bien dans la forme rémittente que dans la forme progressive.

Cette régénération de myéline est principalement due à la présence de cellules progénitrices d'oligodendrocytes (OPC) et, dans une moindre mesure, aux cellules souches neurales présentes dans le SNC adulte. Les OPC, retrouvées aussi bien dans la substance blanche que dans la substance grise, représentent environ 5 à 10 % des cellules gliales* du cerveau adulte chez le rat. Ces cellules ont également été caractérisées dans le

cerveau et la moelle épinière humaine. À la suite d'une démyélinisation, les OPC, généralement quiescentes, prolifèrent activement, migrent vers les sites lésionnels et peuvent se différencier en oligodendrocytes myélinisants. Ces différentes étapes conduisent à une régénération des gaines de myéline qui est, le plus souvent, très efficace dans les modèles expérimentaux de démyélinisation. De nombreuses études ont également démontré une forte augmentation de la densité des OPC dans les lésions actives et en bordure des lésions actives et chroniques inactives de la SEP, ce qui suggère que la remyélinisation est un processus physiologique qui a lieu très précocement, dès l'apparition de lésions aiguës. Les lésions inactives sont, quant à elles, généralement dépourvues d'OPC et d'oligodendrocytes, indiquant qu'un épuisement du pool des cellules myélinisantes pourrait être en partie responsable de l'absence de remyélinisation dans ces lésions (cf. **Physiopathologie de la progression**). Il est à remarquer que la remyélinisation par les OPC est intimement contrôlée par les lymphocytes Treg et les microglies-macrophages, dont l'état d'activation change d'un état pro-inflammatoire délétère à un état prorégénératif propice à la prolifération et à la différenciation des OPC. Les astrocytes, qui peuvent également adopter

différents états d'activation, sont aussi des acteurs clés dans la régulation du processus de remyélinisation. Bien que la contribution des OPC à la remyélinisation soit relativement bien documentée dans les modèles de démyélinisation, les données récentes sur les lésions de la SEP semblent privilégier une contribution des oligodendrocytes matures qui auraient été épargnés par la démyélinisation.

Mécanismes de neuroprotection

Les épisodes de rémission sont aussi associés à une neuroprotection des axones. Les atteintes démyélinisantes, notamment celles rencontrées dans la SEP, provoquent des altérations axonales et métaboliques. Une neuroprotection est généralement associée à la remyélinisation. La myéline et les oligodendrocytes assurent un support trophique* et métabolique aux axones via la recapture et sa conversion en lactate du glucose des vaisseaux sanguins puis son transport dans les axones. La remyélinisation pourrait également permettre de limiter la dégénérescence wallérienne* des axones dans la substance blanche et dans la substance grise d'apparence normale, et ainsi limiter la progression irréversible des déficits neurologiques chez les patients (cf. *Physiopathologie de la progression*).

Physiopathologie de la progression

Dans les cohortes d'histoire naturelle de la SEP, environ 50 % des patients ayant débuté par une forme rémittente développent une évolution secondairement progressive entre 10 et 15 ans après le début de la maladie. Seuls 12 à 15 % des patients présentent un handicap progressif dès le début de la maladie (SEP-PP). Même si des différences majeures distinguent la forme rémittente de la forme progressive, au stade progressif de la maladie, l'inflammation est plus fréquente qu'on ne le pensait. Cette inflammation, compartimentée et diffuse, a lieu dans les leptoméniges*, dans les lésions parenchymateuses, mais également dans la substance blanche et la substance grise d'apparence normale, et contribue, directement et indirectement, à la progression de la maladie. Les formes progressives de SEP sont également très fortement associées à des échecs de la remyélinisation et à une neurodégénérescence progressive.

Mécanismes immunologiques (figure 1A, p. 107 et B, p. 108)

Des agrégats lymphoïdes*, présentant pour certains des caractéristiques d'organes lymphoïdes tertiaires (OLT)*, ont été rapportés à différents stades de la SEP, mais surtout au stade pro-

gressif. Ces agrégats, principalement composés de LB, de plasmocytes, de LT et de cellules dendritiques folliculaires, sont fortement associés à la présence de lésions démyélinisantes sous-piales* ainsi qu'au handicap. Il faut noter que ces lésions corticales se produisent à distance des infiltrats lymphocytaires, suggérant la sécrétion de facteurs solubles, capables de diffuser dans le cortex et d'induire des lésions, directement ou indirectement, par le biais d'une activation de la microglie. Mais la nature de ce facteur reste inconnue, même si plusieurs candidats potentiels (comme le céramide* ou la sémaphorine* 4A) ont été suggérés. Même si l'on pensait initialement que ces organes lymphoïdes tertiaires se limitaient aux patients atteints d'une SEP secondairement progressive, des inflammations méningées diffuses ont également été décrites chez les patients atteints d'une SEP primaire progressive, mais également précocement dès le début de la maladie.

Les analyses anatomopathologiques de patients atteints de SEP à différents stades de la maladie montrent que des lésions chroniques actives sont fréquemment décrites au stade progressif. Dans ces lésions, on peut trouver de nombreuses cellules T CD8⁺ présentant un phénotype de cellule mémoire résidant dans les tissus, alors que la bordure de ces lésions est enrichie en cellules microgliales activées.

Les LT CD8 résidents mémoires sont des LT CD8⁺ qui résident dans les tissus et qui ne circulent pas à travers l'organisme. Ils peuvent être réactifs de manière focale, et se caractérisent sur le plan phénotypique par l'expression de CD69 et CD103 favorisant leur rétention et leur survie au sein des tissus. Ces cellules, initialement très décrites dans les cancers, ont pu être identifiées au sein des lésions à différents stades de la SEP, dont le stade progressif.

Les cellules microgliales, cellules phagocytaires* résidentes du SNC, se différencient des macrophages dérivés des monocytes sanguins. Elles se distinguent morphologiquement par un aspect très ramifié en situation non active. Elles participent activement à la surveillance de l'environnement du SNC. Dans les états pathologiques, leur morphologie change pour prendre un aspect amiboïde*. Les marqueurs de surface cellulaire, comme la protéine transmembranaire 119 (TMEM119) et le récepteur purinergique* P2RY12, sont associés au phénotype homéostatique de la microglie, tandis que l'expression de CD86, du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II et de TREM2 augmente dans un contexte inflammatoire.

Au stade progressif, les lésions chroniques sont, elles, définies par un

centre paucicellulaire* entouré d'une bordure de microglie activée. Dans la substance blanche d'apparence normale, on peut également trouver de petits nodules de cellules microgliales activées, avec une expression accrue des antigènes du CMH de classe II, CD45 et CD68. Dans la SEP progressive, cette activation de la microglie en dehors des lésions peut contribuer à la neurodégénérescence par le biais de différents mécanismes. Tout d'abord, le stress oxydatif de la microglie activée crée un environnement toxique pour les axones par la production d'espèces réactives de l'oxygène d'oxyde nitrique, induisant un dysfonctionnement mitochondrial. Deuxièmement, l'activation de la microglie est associée à une activité phagocytaire et à la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-23, IFN γ), ce qui contribue à endommager les oligodendrocytes. La microglie est désormais reconnue comme un acteur clé dans de nombreuses maladies inflammatoires et dégénératives. Sa présence dans certaines lésions chroniques et dans la substance blanche d'apparence normale suggère une forte implication de ces cellules dans la forme progressive de la SEP.

Cette inflammation chronique de la substance blanche associée à une lente expansion de lésions préexistantes et à la réactivation lympho-

cytaire au sein d'agrégats méningés est probablement un mécanisme immunologique médiant en partie les phénomènes de progression clinique. Des perspectives récentes mettent également en évidence le rôle de la réponse des tissus du SNC (réparation et réserve fonctionnelle) à cette inflammation chronique en tant qu'acteur majeur de l'évolution clinique.

Échec de la remyélinisation et processus neurodégénératifs (figure 3, p. 117)

L'une des causes majeures de la progression est sans doute liée à l'inefficacité de la remyélinisation des lésions SEP. Bien que la remyélinisation existe dans la SEP, ce processus est hétérogène selon les patients, décline avec l'âge et la durée de la maladie. L'efficacité de ce processus est également fortement corrélée à la localisation des lésions. Ainsi, les lésions périventriculaires sont très peu remyélinisées, contrairement aux lésions corticales où la remyélinisation est souvent complète. Cet échec de remyélinisation est dû à plusieurs facteurs limitants tels que la réactivation, la migration-recrutement et la différenciation des OPC dans les lésions. La présence de facteurs de la matrice extracellulaire, comme l'accumulation de chondroïtines-



QUESTION OUVERTE

Pourra-t-on un jour réparer le SNC?

Bruno Stankoff¹
Roland Liblau²



La réparation du système nerveux central (SNC) représente une stratégie complémentaire aux traitements ciblant la composante inflammatoire de la maladie.

Des progrès récents ont ouvert la voie à des essais cliniques de remyélinisation :

- connaissance de la biologie des cellules remyélinisantes (oligodendrocytes) avec la compréhension de leur développement, la caractérisation des précurseurs d'oligodendrocytes (OPC) spécialisés dans la réparation et la découverte du rôle de l'activité électrique des neurones et des cellules microgliales ;
- identification de nombreuses molécules promyélinisantes potentielles qui ciblent des récepteurs divers, mais activent des voies parfois communes (accumulation de dérivés intermédiaires insaturés de synthèse du cholestérol, récepteurs nucléaires, mécanismes de réjuvenation des oligodendrocytes) ;
- développement de biomarqueurs d'imagerie de la remyélinisation, soulignant son hétérogénéité et son rôle neuroprotecteur ;
- réalisation d'essais cliniques pilotes de remyélinisation (études de phase II) ayant démontré un effet possible sur la conduction des voies visuelles (clémastine, bexarotène).

Certains obstacles doivent encore être levés pour accélérer les applications cliniques :

- l'identification des stratégies qui cibleront conjointement les oligodendrocytes et les cellules pro-inflammatoires, ces dernières ayant à la fois un rôle favorisant la démyélinisation et un rôle inhibiteur sur la remyélinisation ;
- la promotion du rôle fonctionnel positif de l'axone sur la remyélinisation ;
- l'amélioration du schéma des essais cliniques (biomarqueurs utilisés, sélection des patients, plans d'étude plus performants, etc.).

En parallèle de la remyélinisation, des stratégies de réparation en développement plus précoce ont pour objectif :

- de transplanter des cellules souches neurales, une étude récente de phase I ayant démontré la faisabilité de cette approche ;
- de tenter de restaurer les axones en favorisant leur repousse ;
- de promouvoir la plasticité des réseaux neuronaux résiduels par des techniques de neuromodulation ou par l'exercice physique.

¹ Université Sorbonne, Institut du cerveau, Inserm UMR 1127, CNRS UMR 7225, département de neurologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

² Laboratoire d'immunologie, CHU de Toulouse, Institut toulousain des maladies infectieuses et inflammatoires.

sulfate protéoglycanes* ou la présence d'une cicatrice gliale, sont inhibiteurs de la migration et de la différenciation des OPC dans les lésions chroniques. Cette migration est aussi régulée par des molécules de guidage axonales, comme les sémaphorines 3A et 3F, qui ont respectivement des effets chémorépulsifs et chémoattractants sur les OPC durant le développement du SNC et la remyélinisation. La migration des OPC est également inhibée par d'autres molécules de guidage axonales comme la nétrine, dont l'expression astrocytaire est fortement augmentée dans les lésions chroniques de la SEP. Ces défauts de recrutement des OPC dans les lésions de démyélinisation pourraient expliquer l'épuisement du pool d'OPC dans les lésions chroniques et l'échec de la remyélinisation.

Un blocage de la différenciation des OPC, c'est-à-dire de leur capacité

à régénérer des oligodendrocytes myélinisants, est aussi impliqué dans l'inefficacité de remyélinisation des lésions chroniques de la SEP. Cette hypothèse repose sur des données montrant la présence d'OPC dans certaines lésions chroniques, mais dont la différenciation est bloquée au stade de cellules progénitrices. La différenciation des OPC dans les lésions chroniques peut être également inhibée par des molécules d'adhésion axonales comme la PSA-NCAM ou la Lingo-1 ou par des défauts de l'activité électrique des axones démyélinisés. Plus récemment, des études démontrent que des défauts métaboliques et la sénescence* des oligodendrocytes peuvent également expliquer l'échec de la remyélinisation dans la SEP. Des progrès considérables ont donc été accomplis dans la compréhension des mécanismes conduisant à l'échec de la réparation des lésions de la myéline

et ont permis d'identifier un panel de cibles pharmacologiques potentiellement d'un intérêt thérapeutique pour limiter la progression de la SEP (cf. *Défis thérapeutiques actuels*).

Au-delà de la perte de myéline qui caractérise les lésions de la SEP, la progression est fortement corrélée à des processus neurodégénératifs qui peuvent être primaires ou secondaires à la démyélinisation. Ces atteintes neuronales, longtemps considérées comme restreintes aux lésions, sont également détectables dans la substance blanche et la substance grise d'apparence normale, avec une accumulation de mitochondries et d'organelles dans les axones partiellement démyélinisés, ainsi qu'une désorganisation des nœuds de Ranvier. Ces atteintes neuronales de la substance blanche et de la substance grise d'apparence normale sont aussi confortées par des études par imagerie RMN (résonance magnétique nucléaire) et cliniques chez les patients atteints de la SEP. Les causes de ces altérations semblent impliquer des défauts de support métabolique et trophique aux axones par les oligodendrocytes et la myéline dans des conditions inflammatoires. Ces recherches récentes démontrent ainsi que les atteintes neuronales sont des processus physiopathologiques très précoces dans la SEP, qui peuvent expliquer la pro-

gression des troubles neurologiques chez les patients. Elles soulignent également l'importance du développement de stratégies thérapeutiques visant à limiter la progression, non seulement en favorisant la remyélinisation, mais aussi plus directement la neuroprotection.

Défis thérapeutiques actuels : focus sur la progression

Thérapie cellulaire et progression

Les cellules stromales mésenchymateuses (CSM) sont des cellules capables d'autorenouvellement et de différenciation dans des tissus tels que les ostéocytes*, les fibroblastes*, les adipocytes* et les chondrocytes*. Ces cellules peuvent être obtenues à partir de différents tissus, notamment le tissu adipeux, le sang de cordon ombilical ou la moelle osseuse. Leur double propriété, immunosuppressive et réparatrice, permet de penser qu'elles pourraient avoir un intérêt dans le traitement de la SEP progressive.

Concernant leurs propriétés immunosuppressives : les CSM exercent leurs effets immunomodulateurs sur un large panel de cellules effectrices de l'immunité adaptative et innée, y compris les cellules T, les cellules B,

les cellules tueuses naturelles, les monocytes-macrophages, les cellules dendritiques et les neutrophiles. Les effets des CSM sont en partie médiés par des interactions directes entre cellules. Toutefois, les CSM exercent aussi une forte influence paracrine* sur les réponses immunitaires innées et adaptatives via la sécrétion de diverses cytokines et de facteurs de croissance. Ces propriétés immunosuppressives sont renforcées après *priming* par des stimuli inflammatoires (par exemple, IFN γ , TNF α , IL-1 α ou IL-1 β).

Elles ont aussi des propriétés de niche : contrairement aux cellules souches pluripotentes embryonnaires, qui peuvent se différencier en tous types de cellules, les CSM se différencient principalement en cellules d'origine mésenchymateuse (fibroblaste, ostéocyte, adipocyte*, chondrocyte). La question de savoir si les CSM peuvent se différencier en cellules d'origine endodermique* ou ectodermique* (y compris neuronale) est encore controversée. Cependant, il a été démontré que les CSM sécrètent des facteurs de croissance neurotrophiques*, notamment le facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales (GDNF), le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire et le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF). Dans les modèles murins de maladies neurologiques,

un effet neuroprotecteur direct *in vivo* a pu être observé, médié par une augmentation du recrutement des précurseurs d'oligodendrocytes, la sécrétion de facteurs neurotrophiques, ainsi qu'une diminution de l'activation de la microglie.

Dans la SEP progressive, plusieurs études de phase I et II ont été publiées avec des résultats controversés concernant l'efficacité de ces CSM, probablement en raison de la diversité des protocoles (voies d'administration, populations incluses, type de CSM, doses, etc.). L'avancée récente des connaissances dans ce domaine ainsi que la standardisation des protocoles de recherche devraient permettre de mieux appréhender le rôle potentiel de ces cellules dans le traitement de la SEP progressive.

Les *CAR-T cells* anti-CD19 sont des LT autologues génétiquement modifiés exprimant un fragment d'anticorps spécifique de la molécule CD19 fusionné à une unité de transduction* d'un signal T. Ces LT modifiés, appelés "*CAR-T cells*", ou plus simplement "*CAR*" pour *chimeric antigen receptor*, ont reçu en 2017 une approbation de la Food and Drug Administration américaine pour les 2 premiers médicaments de thérapie cellulaire : le Kymriah® et le Yescarta®. Ces CAR, conçues initialement pour le traitement d'hémopathies malignes, sont

actuellement testées dans plusieurs pathologies auto-immunes, dont la sclérodermie systémique ou le lupus. Des essais cliniques devraient prochainement commencer pour tester l'efficacité de ces CAR-T anti-CD19 dans la SEP, dont la SEP progressive. En effet, ces cellules, contrairement aux thérapies anti-CD20 bien connues dans la SEP, devraient avoir la capacité de pénétrer au sein du SNC et de cibler l'inflammation compartimentée.

Stratégies pharmacologiques : enjeu et défis des molécules promyélinisantes

Les recherches sur les mécanismes de remyélinisation et de neuroprotection dans la SEP ont permis ces 20 dernières années d'identifier de nombreuses molécules pharmacologiques visant à promouvoir la régénération de la myéline et la neuroprotection. Les recherches sur les molécules dites "promyélinisantes" ont ainsi connu un essor indéniable, avec pour objectif principal, le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les formes progressives de la SEP, pour lesquelles il n'existe actuellement pas de thérapies efficaces. Ainsi, un grand nombre de molécules favorisant la différenciation des précurseurs d'oligodendrocytes ont été identifiées grâce à l'étude des

mécanismes du développement des oligodendrocytes et de la myélinisation ou par des approches de criblage à large échelle de librairie de molécules chimiques. Un grand nombre de ces molécules ont démontré leur efficacité dans les modèles expérimentaux de démyélinisation et certaines sont actuellement en phase d'essais cliniques. Parmi les molécules promyélinisantes les plus avancées en phase d'essais cliniques, la clémastine, un antagoniste des récepteurs muscariniques M1 qui est aussi un antihistaminique, est actuellement en phase III, après un essai de phase II (ReBuild) démontrant les effets positifs, mais modestes, de la clémastine sur les potentiels évoqués visuels. Ces données sont certes encourageantes, mais il faudra attendre les résultats de l'essai de phase III (ReCOVER) pour conclure quant à une réelle efficacité de la clémastine sur la remyélinisation. D'autres molécules promyélinisantes, comme le bexarotène, un agoniste des récepteurs RXR γ , ou le GSK239512, un antagoniste des récepteurs H3 de l'histamine, semblent également montrer des effets positifs, mais qui restent à confirmer. Bien que ces résultats soient prometteurs, d'autres molécules promyélinisantes, comme les anticorps monoclonaux* anti-Lingo-1, qui ont montré leur

efficacité sur la remyélinisation dans les modèles expérimentaux, n'ont pas donné de résultats concluants lors de leur passage en phase d'essais cliniques. Les défis majeurs de ces stratégies remyélinisantes et régénératives dans la SEP reposent sur le développement de méthodes

innovantes d'imageries sélectives et quantitatives de la myéline, des neurones et des cellules inflammatoires et sur de nouveaux schémas des essais cliniques. Ces développements devraient ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les formes progressives de la SEP.



PENSÉE PHILOSOPHIQUE

Régis Aubry

Connaître, décrire, comprendre est la base de la recherche.

La visée de la recherche est de soulager les symptômes, limiter la progression et, à terme, trouver un traitement de la maladie.

L'espoir que suscite la recherche doit toutefois être accompagné d'une modestie des scientifiques, afin de ne pas créer de faux espoirs.

CHAPITRE 6

Le neurologue peut-il hésiter sur le diagnostic ?



Romain Marignier
Lyon¹



Géraldine Androdias
Lyon²

Malgré les progrès réalisés dans les connaissances en neuro-immunologie et le développement de critères diagnostiques de plus en plus performants, il n'existe pas encore aujourd'hui d'outils diagnostiques spécifiques à 100 % pour la SEP. Par ailleurs, ces dernières années ont vu émerger la caractérisation de nouvelles maladies, proches de la SEP en ce qui concerne la présentation clinique, mais très différentes en ce qui concerne l'évolution et le traitement. Il existe donc un risque d'erreur diagnostique et de traitement inapproprié. Dans ce chapitre, il est proposé une description des pathologies pouvant mimer une SEP et une présentation des outils permettant de les différencier afin d'éviter les erreurs diagnostiques.

¹Service de neuro-inflammation, SEP et pathologies de la myéline, Centre de référence des maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle (MIRCEM), Groupement hospitalier Est des Hospices civils de Lyon.

²Service de neuro-inflammation, SEP et pathologies de la myéline, CRC SEP, Groupement hospitalier Est des Hospices civils de Lyon.

Signes qui doivent inciter
à la vigilance

Les critères diagnostiques de SEP dits “de McDonald” ont permis d’améliorer la sensibilité du diagnostic de SEP, c’est-à-dire de faire le diagnostic de plus en plus précocement. Toutefois, ces critères ont été validés sur des données issues de patients ayant une présentation typique de SEP, mais n’ont pas été conçus pour différencier la SEP d’une autre maladie. La démarche diagnostique doit donc passer par une étape d’exclusion des diagnostics différentiels. Cette étape repose sur l’interrogatoire du patient,

l’examen clinique, l’analyse rigoureuse de l’IRM et des données biologiques à la recherche de signes d’alerte, appelés “drapeaux rouges”. Les principaux signes atypiques, que ce soit sur le plan clinique ou para-clinique, sont présentés dans les **tableaux I, II et III**. Certains d’entre eux, comme la survenue de symptômes chez un enfant ou un patient âgé de plus de 50 ans, ne sont pas des critères d’exclusion de la SEP, mais doivent inciter le neurologue à être plus vigilant avant de poser ce diagnostic. L’atteinte exclusive du système nerveux central (SNC) est un pré-

Tableau I. Principaux drapeaux rouges du diagnostic de SEP à rechercher à l’interrogatoire et à l’examen clinique du patient.	
Terrain	<ul style="list-style-type: none">• Début avant 18 ans ou après 50 ans• Origine ethnique : asiatique, africaine
Mode d’installation	Très brutal, caractère d’emblée maximal des symptômes
Nature des symptômes neurologiques	<ul style="list-style-type: none">• Signes évoquant une atteinte du cortex : épilepsie, hémianopsie latérale homonyme, aphasie• Surdité• Céphalées• Troubles de la vigilance (sommolence, coma)• Présentation neuropsychiatrique initiale• Atteinte du système nerveux périphérique
Présence ou antécédents de symptômes extraneurologiques	<p>Tous (à l’exception des uvéites) Rechercher en particulier :</p> <ul style="list-style-type: none">• thromboses veineuses profondes• fausses couches répétées• arthralgies• aphtes buccaux et génitaux• lésions cutanées• sécheresse buccale ou oculaire• signes généraux : fièvre, perte de poids

Tableau II. Principaux drapeaux rouges du diagnostic de SEP à rechercher sur le plan biologique.

Analyses sanguines	<p>Toute anomalie, notamment :</p> <ul style="list-style-type: none"> • présence d'un syndrome inflammatoire • présence d'un autoanticorps, à l'exception de taux faibles d'anticorps antinucléaires (ACAN)
Analyse du liquide cébrospinal (LCS)	<ul style="list-style-type: none"> • Pléiocytose (présence de cellules en taux anormal) élevée > 50 éléments blancs/mm³ • Présence de polynucléaires neutrophiles, d'éosinophiles (famille des globules blancs) • Protéïnorachie (concentration en protéines) élevée > 1 g/L • Absence de bandes oligoclonales* d'IgG • Disparition des bandes oligoclonales au cours de l'évolution

Tableau III. Critères de disséminations spatiale et temporelle pour les diagnostics de SEP selon les critères de McDonald 2017.

SEP à début rémittent	<p>La dissémination spatiale peut être affirmée par :</p> <p>≥ 2 sites anatomiques cliniques touchés (moelle, nerf optique, cervelet, etc.) au cours d'une ou plusieurs poussées</p> <p>ou</p> <p>≥ 2 sites anatomiques IRM touchés (au moins 1 lésion dans chaque site) parmi les 4 : périventriculaire, juxtacortical, infratentorial (cervelet ou tronc cérébral), moelle épinière</p>
	<p>La dissémination temporelle peut être affirmée par :</p> <p>≥ 2 poussées cliniques (au moins 1 mois entre le début de chacune)</p> <p>ou</p> <p>Apparition d'une lésion sur une IRM de suivi faite n'importe quand par rapport à la première IRM</p> <p>ou</p> <p>Au cours d'une seule IRM : coexistence d'au moins 1 lésion ne prenant pas le contraste (ancienne) et d'au moins 1 prenant le contraste (récente)</p> <p>En l'absence de ces critères, la présence d'une synthèse d'immunoglobulines G dans le LCS peut s'y substituer</p>
SEP primaire progressive	<p>La dissémination temporelle doit être affirmée par : ≥ 1 an de progression du handicap indépendamment des poussées</p>
	<p>La dissémination spatiale doit être affirmée par la présence d'au moins 2 critères parmi les 3 suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 site anatomique IRM touché (au moins 1 lésion) parmi les 3 : périventriculaire, juxtacortical, infratentorial (cervelet ou tronc cérébral) • ≥ 2 lésions dans la moelle épinière • Présence d'une synthèse d'immunoglobulines G dans le LCS

requis essentiel. En d'autres termes, il n'y a dans la SEP aucune atteinte possible d'un autre organe (à l'exception de l'œil dans le cas d'une uvéite) ni du système nerveux périphérique ([tableau I, p. 130](#)). Dans le même ordre d'idées, l'inflammation étant limitée au SNC, les analyses biologiques sanguines doivent être normales. C'est la ponction lombaire* qui permet de démontrer cette inflammation en mettant en évidence la présence de bandes oligoclonales d'immunoglobulines G. La sensibilité de cet examen pour le diagnostic de SEP est très élevée, supérieure à 95 %. L'absence de bandes oligoclonales constitue donc un drapeau rouge important. En revanche, elles peuvent être retrouvées dans d'autres pathologies, inflammatoires ou infectieuses. Un nombre de cellules ou un taux de protéines trop élevés dans le liquide cébrospinal (LCS) doit également inciter à rechercher un diagnostic alternatif ([tableau II, p. 131](#)). Cela illustre bien l'importance que conserve la ponction lombaire dans la démarche diagnostique de SEP. Nous avons vu précédemment que l'essor de l'IRM avait permis un diagnostic de plus en plus précoce de la SEP. De nos jours, un seul examen IRM apporte souvent les critères de dissémination spatiale (DS) et de dissémination temporelle (DT) nécessaires pour

poser le diagnostic d'emblée. Encore faut-il que les lésions soient typiques ([tableau III, p. 131](#)) ! L'injection de gadolinium permet de visualiser les lésions "actives", c'est-à-dire récentes, datant dans la majorité des cas de moins de 1 mois. Elle est aussi utile pour rechercher des atypies telles qu'une prise de contraste méningée de toutes les lésions en même temps ou prolongée au-delà de 3 mois.

Pathologies inflammatoires du SNC comparables mais non similaires à la SEP

Neuromyérite optique

Introduction

La neuromyérite optique (NMO) est une pathologie rare qui affecte le plus souvent les nerfs optiques et la moelle épinière. Le concept de NMO a considérablement évolué au cours du temps, en suivant les avancées majeures de la médecine moderne. Cette pathologie, pendant longtemps considérée comme une forme particulière de SEP, a d'abord été identifiée et caractérisée par Eugène Devic et son étudiant Fernand Gault grâce à l'utilisation de la méthode anatomo-clinique à la fin du XIX^e siècle. Il a fallu attendre plus de 100 ans, et l'apport de l'imagerie médicale diagnostique, pour aboutir à la première



NEUROLOGUE

Pourquoi la SEP, la NMOSD et la MOGAD peuvent-elles être confondues ?

Arnaud Kwiatkowski¹



Les critères diagnostiques de la SEP ont été simplifiés au fil de leurs révisions. Mais il faut garder à l'esprit que leur élaboration et leur validation sont fondées sur l'étude de cohortes de patients présentant des syndromes cliniques typiques de la SEP (neuropathie optique, myélite, atteintes du tronc cérébral ou du cervelet, et symptômes ou signes neurologiques progressant depuis plus de 1 an). Même lorsque les critères sont remplis, le risque d'erreur diagnostique n'est pas complètement écarté et le neurologue s'assure de l'absence de meilleures explications aux manifestations cliniques et résultats paracliniques, particulièrement dans certaines populations (enfants, patients de plus de 50 ans ou non caucasiens, par exemple).

Les facteurs exposant à des erreurs diagnostiques sont notamment l'absence de caractéristiques cliniques ou de test diagnostique parfaitement spécifiques (incluant la ponction lombaire) et l'hétérogénéité des manifestations cliniques ou en imagerie de la SEP. D'autre part, il faut éviter de confondre les lésions de SEP avec des anomalies en IRM associées à d'autres maladies inflammatoires ou la présence d'anomalies IRM non spécifiques et fréquemment mises en évidence en population générale (comme les lésions de la substance blanche associées à la migraine ou d'origine vasculaire). De même, la volonté de diminuer la période d'incertitude diagnostique et le délai à l'instauration du traitement peuvent perturber la démarche diagnostique classique de SEP.

Un consensus d'experts internationaux insiste sur la recherche systématique de signaux d'alerte ou "drapeaux rouges" qui peuvent suggérer des diagnostics différentiels de la SEP. De nombreux travaux récents ont permis de mieux décrire l'ensemble des maladies neuro-inflammatoires du SNC qui présentent souvent des syndromes se chevauchant avec la SEP, particulièrement celles associées à des autoanticorps spécifiques tels que la MOGAD et la NMOSD.

¹Groupement des Hôpitaux de l'institut catholique de Lille, Lille.

proposition de critères modernes en 1999. Cette avancée a été suivie de l'arrivée d'une médecine moléculaire qui a permis de faire évoluer les critères diagnostiques en incluant l'utilisation d'un biomarqueur spécifique, l'anticorps NMO-IgG. La découverte de cet autoanticorps a non seulement abouti à une redéfinition complète de la maladie considérée maintenant comme totalement différente de la SEP, et désormais appelée "NMOSD" (*NMO spectrum disorder*) ou "spectre de la neuromyéélite optique", mais a également conduit à une explosion de travaux cliniques et de recherche scientifique qui ont permis de mieux définir et d'élargir les frontières cliniques de la NMO. Ces avancées ont permis, par ailleurs, la découverte de nouveaux mécanismes aboutissant au développement de thérapies novatrices en neuro-immunologie.

Épidémiologie

La NMO est une maladie rare dont la fréquence exacte est difficile à chiffrer. Dans les pays européens, la prévalence, qui évalue le nombre de cas d'une maladie dans une population à un moment donné, englobant aussi bien les cas nouveaux que les cas anciens, est estimée entre 0,7 et 0,9 pour 100 000 habitants. Cette prévalence est plus élevée dans les Caraïbes, en Inde et au Japon (respectivement

2,5, 3,6 et 3,6 pour 100 000 habitants). Une étude a permis de comparer l'incidence de la maladie, qui désigne le nombre de cas nouveaux d'une maladie apparus durant une période donnée, entre un comté des États-Unis à population majoritairement d'origine caucasienne et la Martinique. Ce travail montre une incidence (0,7 versus 7,3 pour 10⁶) beaucoup plus élevée en Martinique, démontrant un risque de NMO plus important chez les patients d'origine africaine.

Comme pour la plupart des maladies auto-immunes, la NMO affecte beaucoup plus fréquemment la femme que l'homme (9 pour 1). L'âge moyen de début se situe autour de 40 ans, mais un début aux âges extrêmes de la vie (formes de l'enfant, formes débutant après 80 ans) est possible.

Causes de la NMO

Les facteurs à l'origine de l'apparition et du développement de la NMO restent inconnus. Comme pour la SEP, il existe une susceptibilité individuelle, mais la NMO n'est pas considérée comme une maladie génétique et il n'y a pas de risque de transmission de la maladie à sa descendance. Des facteurs environnementaux sont également suspectés. Le profil du microbiote intestinal des patients NMO est différent de celui



TÉMOIGNAGE : OPHTALMOLOGUE



Existe-t-il une différence dans le pronostic visuel entre la SEP, la NMO et la MOGAD ?

Romain Deschamps¹

Pour la SEP, la NMO (neuromyéélite optique) ou la MOGAD (maladie du spectre des anticorps anti-MOG), l'atteinte visuelle est principalement en rapport avec une inflammation aiguë du nerf optique (ou névrite optique), mais le risque de séquelles diffère selon la cause : chez un patient atteint d'une NMO, les séquelles sont fréquentes et souvent très sévères avec risque de cécité. Ce risque est très lié au retard thérapeutique : il s'agit d'une maladie qui exige en effet un traitement le plus tôt possible par des corticoïdes à forte dose par voie intraveineuse et, en l'absence d'amélioration rapide, par des échanges plasmatiques. En cas de MOGAD, les névrites optiques sont très fréquentes, mais le pronostic est souvent très bon concernant l'acuité visuelle. Ce pronostic est toutefois là aussi fonction de la rapidité de la mise en route des corticoïdes à forte dose. Pour la SEP, l'évolution concernant l'acuité est souvent favorable après une névrite optique. Des corticoïdes à forte dose sont le plus souvent utilisés, car ils accélèrent la guérison, mais ils ne modifient pas le pronostic à long terme. Ils ne sont donc ni urgents ni indispensables, à l'inverse des névrites optiques des patients avec NMO ou MOGAD.

Pour la MOGAD et la SEP, si la récupération d'une très bonne acuité après une névrite optique est la règle, les séquelles sur la vision "globale" ne sont toutefois pas rares : gêne pour la vision des contrastes, des couleurs et phénomène d'Uhthoff. Selon une étude, 60 % des patients avec une SEP disent ne pas avoir récupéré leur vision antérieure après une névrite optique.

En plus du déficit fonctionnel, une atteinte anatomique, une "cicatrice" sur le nerf optique, est possible après une névrite optique. Elle peut être dépistée grâce à la tomographie à cohérence optique (OCT) qui mesure, avec une précision de l'ordre de quelques microns, l'épaisseur des différentes couches de la rétine. Plusieurs études ont montré que l'atrophie de la couche des fibres de la rétine au niveau de la tête du nerf optique (ou papille) était plus sévère pour la MOGAD et la NMO que pour la SEP.

..../...

À la différence des patients avec une NMO ou une MOGAD, ceux présentant une SEP peuvent avoir de plus une atteinte progressive des nerfs optiques (névrite optique progressive) caractérisée par une dégradation lente de leur vision sur plusieurs années, donc parfois insidieuse et non perçue par le patient.

¹ Service de neurologie, hôpital Fondation A. de Rothschild, Paris.



de la population générale. Il existe en effet une surreprésentation d'une bactérie particulière, qui pourrait favoriser le développement de la réaction auto-immune qui a lieu au cours de la maladie. Un fonctionnement anormal d'une partie du système immunitaire a également été identifié récemment, et pourrait favoriser la production des autoanticorps toxiques.

Symptômes évocateurs de NMO

Les symptômes de NMO peuvent varier d'une personne à l'autre et ressembler à ceux de la SEP. Ils apparaissent la plupart du temps de manière rapide, voire soudaine, et l'on parle alors de "poussée". Une poussée de NMO est souvent très sévère et handicapante. Elle est caractérisée par un ou plusieurs des symptômes suivants :

- en cas de neuropathie optique : douleur oculaire et perte rapide de la vision d'un ou des 2 yeux ;
- en cas de myélite : paralysie partielle ou complète des membres, douleur

aiguë ou picotements dans la nuque, le dos, l'abdomen ou les membres, perte de sensation, perte de contrôle des intestins et de la vessie ;

- autres symptômes cliniques : nausées, vomissements et hoquet prolongés sur plusieurs jours, vision double (diplopie), atteinte de la force et de la sensibilité du visage ne sont pas rares.

De façon plus anecdotique, d'autres atteintes ont été décrites : troubles du sommeil (hypersomnie, narcolepsie) et troubles du comportement alimentaire (boulimie). Des tableaux sémiologiquement impressionnants de type encéphalopathie postérieure réversible ou encéphalomyélite aiguë disséminée ont été observés, pouvant entraîner des passages en réanimation.

Enfin, contrairement à la SEP, il n'existe pas de forme progressive dans la NMO, c'est-à-dire qu'il n'y a pas d'aggravation du handicap en dehors des poussées.

Diagnostic

À l'origine de la description par Eugène Devic, le diagnostic de NMO reposait sur l'association clinique d'une atteinte visuelle (neuropathie optique) et d'une atteinte de la moelle épinière (myélite). Le diagnostic de NMO s'est ensuite amélioré avec l'apport de l'imagerie (IRM) et surtout depuis la découverte de l'anticorps antiaquaporine 4 (anti-AQP4)/NMO IgG, utilisé comme biomarqueur. Ainsi, avec les critères actuels, la présence de ce biomarqueur associée à un seul épisode d'atteinte du système nerveux est suffisante pour faire le diagnostic de NMO ([tableau IV, p. 138](#)).

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

C'est l'un des principaux outils pour diagnostiquer la NMO. Elle permet de localiser les régions atteintes dans le cerveau, la moelle épinière ou le nerf optique. En cas de myélite, l'examen de la moelle épinière met généralement en évidence des zones d'inflammation touchant au moins 3 segments vertébraux. Ces lésions sont plus longues que celles observées chez les personnes atteintes de SEP. On parle alors de "myélite étendue". L'IRM du cerveau peut être normale, mais révèle parfois des signes évocateurs de NMO. Lorsque

l'examen est réalisé sur les nerfs optiques, il peut mettre en évidence une atteinte également plus étendue du nerf optique dans la NMO que dans la SEP.

Ponction lombaire

L'analyse du LCS montre des différences entre NMO et SEP. La présence d'anticorps dans le LCS (ou bandes oligoclonales, BOC) est beaucoup plus fréquente dans la SEP qu'au cours de la NMO. A contrario, il n'est pas rare d'avoir une élévation très importante du nombre de globules blancs au cours de la NMO (augmentation appelée "pléiocytose"), ce qui est plus rare dans la SEP.

Analyses sanguines

Elles ne sont d'aucune utilité pour poser un diagnostic positif de SEP. En revanche, elles sont très importantes pour le diagnostic de NMO. Il faut rechercher la présence de l'anticorps AQP4/NMO IgG dans le sang. Cependant, cet anticorps, très spécifique de la maladie, n'est pas présent chez tous les patients. Autrement dit, le fait de ne pas retrouver cet anticorps n'exclut pas formellement la possibilité d'une NMO, on parle alors de "NMO séronégative".

Principes du traitement

Les symptômes de la NMO et de la SEP peuvent sembler similaires.

Tableau IV. Critères de NMO.	
Anti-AQP4 positifs	Anti-AQP4 négatifs
Au moins 1 signe clinique caractéristique	Au moins 2 signes cliniques caractéristiques dont : <ul style="list-style-type: none">– au moins un épisode de NO, MATLE ou syndrome de l'area postrema– dissémination dans l'espace (au moins 2 signes caractéristiques)– caractéristiques IRM remplies
Test positif pour les anticorps anti-AQP4 par la meilleure méthode de détection (<i>cell-based assay</i> fortement recommandé)	Test négatif pour les anticorps anti-AQP4 par la meilleure méthode de détection ou test non disponible
Exclusion des diagnostics différentiels	Exclusion des diagnostics différentiels
Anti-AQP4 positifs	
<p>Fréquents :</p> <ol style="list-style-type: none">1. neuropathie optique2. myélite aiguë3. syndrome de l'area postrema : hoquet ou nausée et vomissement incoercibles inexpliqués <p>Plus rares :</p> <ol style="list-style-type: none">4. syndrome aigu du tronc cérébral5. narcolepsie symptomatique ou syndrome d'encéphalopathie clinique avec lésions d'encéphalopathies à l'IRM typiques de NMO6. syndrome encéphalitique symptomatique avec lésion cérébrale à l'IRM typique de NMO	
Signes IRM requis pour le diagnostic de NMO en l'absence de test positif pour les anticorps anti-AQP4	
<ol style="list-style-type: none">1. Neuropathie optique :<ul style="list-style-type: none">– IRM cérébrale normale OU anomalies non spécifiques de la substance blanche ou– hypersignal T2 du nerf optique ou lésion se rehaussant après injection de gadolinium sur plus de la moitié de la longueur du nerf optique ou atteignant le chiasma optique2. Myélite aiguë :<ul style="list-style-type: none">– lésion médullaire à l'IRM s'étendant sur plus de 3 segments vertébraux contigus ou– atrophie spinale focale sur plus de 3 segments vertébraux contigus avec une histoire compatible avec une myélite aiguë3. Syndrome de l'area postrema : lésions bulbaires postérieures et lésions de l'area postrema4. Syndrome du tronc cérébral aigu : lésions péripendymaires du tronc cérébral	
AQP4 : aquaporine 4 ; NMO : neuromyérite optique ; NO : neuropathie optique ; MATLE : myélite aiguë transverse longitudinale étendue.	

Cependant, ces maladies sont bien distinctes avec des mécanismes pathologiques différents et nécessitent donc des traitements différents. Par exemple, on ne prescrit pas les immunomodulateurs (interféron bêta, acétate de glatiramère) destinés au traitement de la SEP car plusieurs études suggèrent que ces traitements ne sont pas efficaces sur la NMO et pourraient même l'aggraver. Il existe plusieurs axes de traitements spécifiques de la NMO.

Traitement d'une poussée

Il doit être entrepris dans les plus brefs délais afin de réduire la gravité et la durée des poussées, donc de limiter le risque de handicap. À la différence de la SEP, une poussée de NMO est donc une urgence thérapeutique. Sa prise en charge repose sur la cortisone intraveineuse à forte dose (souvent appelée "flash"). Dans certains cas, si la réponse au flash de corticoïdes n'est pas satisfaisante, on peut avoir recours à des traitements destinés à éliminer les anticorps (échanges plasmatiques, technique proche de la dialyse).

Traitement de fond, préventif de la survenue de nouvelles poussées

Il n'existe pas actuellement de médicaments qui permettent de guérir de la NMO. L'objectif des traitements

de fond est d'éviter la survenue de nouvelles poussées. Le risque de poussées étant très important dans la NMO, la mise en route d'un traitement de fond préventif est donc quasi systématique. Ce traitement ne devra jamais être arrêté. En effet, plusieurs études récentes ont montré qu'un arrêt de traitement était toujours associé à un réveil de la maladie, avec la réapparition de poussées parfois très sévères. Le traitement de fond a pour objectif d'éteindre les phénomènes d'auto-immunité, notamment la production des autoanticorps. Pour cela, les traitements historiquement utilisés sont les immunosuppresseurs et le rituximab qui cible spécifique-

Le saviez-vous ?

Les nouveaux traitements de la NMO

Les années 2010 ont vu la mise en place des premiers essais thérapeutiques internationaux pour cette maladie rare. Ces essais ont évalué des molécules avec des mécanismes d'action originaux : anticorps antirécepteur de la cytokine IL-6 (satralizumab), anticorps anticomplément (éculizumab) et anticorps dirigé contre un autre marqueur des cellules B, l'anti-CD19 (inébilizumab). Ces études ont toutes montré un résultat positif sur la réduction du risque de poussées. Ces 3 molécules sont désormais disponibles en France et promettent un bouleversement dans la prise en charge des patients.

ment le lymphocyte B. Ces traitements peuvent affaiblir le système immunitaire et demandent une surveillance clinique et biologique.

Des recommandations nationales sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la NMO ont été proposées par le centre de référence MIRCEM, sous l'égide de la Haute Autorité de santé.

Spectre des maladies associées aux anticorps anti-MOG : MOGAD

Introduction

La *myelin oligodendrocyte glycoprotein* (MOG) est l'une des nombreuses protéines qui composent la gaine de myéline* du SNC. Des anticorps dirigés contre la MOG avaient été rapportés pour la première fois en 2003 chez des patients atteints de SEP. Malheureusement, ces résultats encourageants n'ont pas été reproduits par la suite, le test de détection de l'époque souffrant d'un manque de spécificité. Des tests de détection de nouvelle génération basés sur la méthode de *cell-based assay* ont été à l'origine du regain d'intérêt pour ces autoanticorps et ont permis de caractériser une nouvelle entité, différente de la SEP et de la NMO, appelée *MOG antibody-associated disease* (MOGAD).

Épidémiologie

La MOGAD est une maladie rare, de découverte récente, et sa fréquence n'est pas encore bien connue. Cependant, plusieurs études de laboratoire ont montré que la détection des anticorps anti-MOG était 3 à 4 fois plus fréquente que celle des anti-AQP4. La MOGAD touche autant les hommes que les femmes, et sa fréquence est globalement équivalente sur tous les continents. Bien que la maladie puisse commencer à tous les âges de la vie, la MOGAD à début pédiatrique est fréquente. On considère même qu'avant l'âge de 10 ans, c'est la maladie neuro-inflammatoire la plus fréquente, devant la SEP.

Cause de la maladie

Les facteurs à l'origine de l'apparition de la MOGAD restent inconnus. La MOGAD n'est pas considérée comme une maladie génétique et il n'y a pas de risque de transmission de la maladie à sa descendance. Des facteurs environnementaux sont suspectés. En effet, le déclenchement des premiers symptômes survient souvent, notamment chez les enfants, après un épisode infectieux banal. Cependant, aucun germe spécifique (virus ou bactérie) n'a pour l'instant été identifié.

Présentation clinique et évolution

Les présentations cliniques les plus fréquemment associées aux anti-MOG sont la neuropathie optique et la myélite chez l'adulte. C'est pour cette raison que le syndrome des anti-MOG a pu être classé, à tort, dans le spectre de la NMO. En pratique, moins de 20 % des patients ayant des anti-MOG remplissent les critères de NMO. Chez l'enfant de moins de 10 ans, l'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD) est la présentation la plus fréquente (cf. **encadré "Le saviez-vous ?"**, p. 139). La majorité des MOGAD de l'adulte va évoluer par poussée, mais les formes monophasiques (un seul épisode sans rechute) ne sont pas rares, notamment chez l'enfant. Tout comme la NMO, et à la différence de la SEP, il n'y a pas de progression de la maladie en dehors des poussées. Chez l'adulte, les présentations cliniques classiques sont :

- **la névrite optique** : elle touche souvent les 2 yeux en même temps. Elle est fréquemment sévère, pouvant aboutir à une perte complète de la vue en quelques jours. Elle est souvent précédée de maux de tête qui peuvent mimer une migraine. Au cours de l'épisode, l'exploration du fond d'œil trouve fréquemment un œdème papillaire. L'IRM du cerveau est le plus souvent normale, mais on

peut trouver des atteintes du nerf optique. La récupération est souvent bonne, notamment après un traitement par corticoïdes, et le risque de séquelles importantes est rare (moins de 15 % des patients). Les rechutes sont cependant possibles, notamment en cas d'arrêt trop précoce des corticoïdes ;

- **la myélite** : comme pour la NMO, le tableau initial est brutal et sévère, mais la récupération clinique à l'IRM est bien meilleure. Une localisation préférentielle au niveau lombaire a été rapportée, associée à des troubles sphinctériens. Une atteinte étendue à l'IRM est classique, mais les myélites courtes ne sont pas rares. La myélite peut être associée à une neuropathie optique ;

- **l'encéphalite* corticale** : c'est une atteinte classique de découverte récente. Elle se manifeste d'abord par des maux de tête, puis apparaît un tableau d'encéphalopathie (trouble de conscience, ralentissement des idées pouvant aller jusqu'au coma) avec des crises d'épilepsie. L'IRM met en évidence une souffrance du cortex, souvent d'un seul côté.

D'autres tableaux moins spécifiques ont également été décrits : atteinte du cerveau sans encéphalopathie, atteinte du tronc cérébral (diplopie, trouble de la parole ou de la déglutition), du cervelet (instabilité).

Diagnostic

La présence des anticorps anti-MOG dans le sérum a d'abord été associée à la SEP puis à la NMO. Cependant, l'amélioration des connaissances sur les mécanismes liés à la maladie, la description de larges cohortes de patients et l'évaluation de la réponse aux traitements ont clairement montré que la MOGAD est une entité à part, différente de la SEP et de la NMO. C'est d'ailleurs pour mieux caractériser cette maladie que des critères diagnostiques de MOGAD ont été tous récemment proposés ([tableau V](#)). Ces critères reposent sur l'évaluation clinique mais également sur des examens complémentaires comprenant l'IRM, l'analyse du LCS et l'examen ophtalmologique. L'IRM permet de localiser les régions atteintes dans le cerveau, la moelle épinière ou le nerf optique ([figure 1](#)). En cas de neuropathie optique, on peut mettre en évidence une atteinte étendue du nerf optique avec également une inflammation autour du nerf, appelée "périnévrite". En cas de myélite, l'examen met généralement en évidence des zones d'inflammation touchant au moins 3 segments vertébraux de la moelle et souvent une atteinte prédominante de la partie centrale de la moelle, appelée "signe du H". L'IRM du cerveau peut être normale, mais révèle parfois des

atteintes à bords flous évocatrices de MOGAD.

Ponction lombaire

La présence d'anticorps dans le LCS est très rare dans la MOGAD. A contrario, il n'est pas rare d'avoir une élévation très importante du nombre de globules blancs au cours de la MOGAD. On peut parfois également mettre directement en évidence la présence de l'anticorps anti-MOG.

Analyses sanguines

La présence de l'anticorps MOG dans le sang est nécessaire au diagnostic de MOGAD. Cependant, sa détection reste techniquement complexe et c'est pour cela qu'il est fortement recommandé que cette analyse soit réalisée par un centre de référence. Par ailleurs, la positivité des anticorps dans le sang a tendance à diminuer, voire disparaître, avec le temps et il est donc particulièrement recommandé de les chercher au début de la maladie et de renouveler ce dosage.

Traitement

Actuellement, il n'existe que peu d'études sur l'évaluation du traitement de la MOGAD. Compte tenu de sa grande sensibilité aux corticoïdes, il est logique de traiter les épisodes cliniques par un flash de corticoïdes. Dans les formes agressives, ou ne répondant pas rapidement

Tableau V. Diagnostic de MOGAD (requiert A, B et C).

A. Épisode démyélinisant	<ul style="list-style-type: none">• Neuropathie optique• Myélite• Encéphalomyélite aiguë disséminée (ADEM)• Atteinte cérébrale mono- ou poly focale• Atteinte du tronc cérébral et du cervelet• Encéphalite corticale (souvent associée à des crises)		
B. Test positif anti-MOG	Cell-based analysis (analyse de cellules) sur sérum	Positif clair	Rien de requis
		Positif faible	<ul style="list-style-type: none">• Test anti-AQP4 négatif• ≥ 1 critère support
		Positif sans titre	
		Négatif mais LCS positif	
Critères supports	Neuropathie optique	<ul style="list-style-type: none">• Atteinte clinique bilatérale simultanée• Atteinte longitudinale étendue (> 50 % de la longueur à l'IRM)• Prise de contraste périneurale (périnévrite)• Œdème papillaire	
	Myélite	<ul style="list-style-type: none">• Atteinte longitudinale étendue• Atteinte centrale ou signe du H en coupe axiale• Atteinte du cône	
	Cerveau, tronc, cervelet	<ul style="list-style-type: none">• Lésions T2 multiples à bords flous de la substance blanche• Atteinte des noyaux gris centraux• Lésions T2 à bords flous de la protubérance (pont de Varole), des pédoncules cérébelleux moyens, du bulbe• Atteinte corticale, avec ou sans prise de contraste leptoméningée	

C. À l'exclusion d'un meilleur diagnostic, incluant la SEP

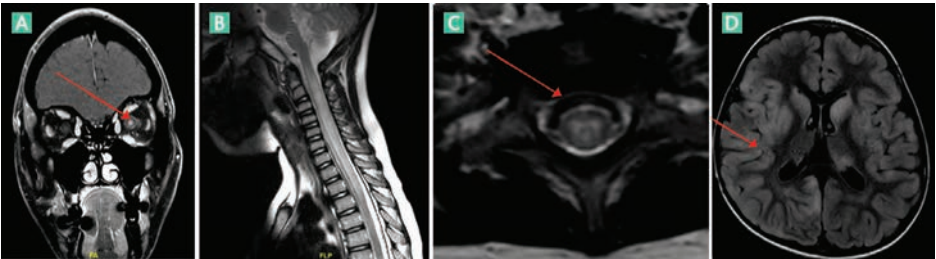


Figure 1. A. IRM des nerfs optiques avec neuropathie (gauche). B. IRM médullaire en coupe sagittale avec atteinte étendue. C. IRM médullaire en coupe axiale avec "signe du H". D. IRM encéphalique en séquence FLAIR avec aspect d'encéphalite corticale droite (flèche).

aux corticoïdes, les échanges plasmatiques peuvent être proposés, ainsi que les immunoglobulines polyvalentes. Plusieurs travaux récents ont montré qu'un traitement précoce permettait de réduire le risque de handicap séquellaire lié à la poussée. À l'instar de la NMO, il faut donc considérer une poussée de MOGAD comme une urgence thérapeutique.

La question du traitement de fond est plus complexe et reste très discutée. Pour certains, il faut attendre la survenue d'un second épisode avant d'envisager un traitement, car la maladie est moins sévère que la NMO et les formes qui ne rechutent jamais ne sont pas rares. Pour d'autres, la présence d'un anticorps spécifique, potentiellement pathogène, souligne un risque de récurrence, et nécessite la mise en route d'un traitement immunoactif. Celui-ci sera initialement basé sur une corticothérapie orale. La place des immunosuppresseurs oraux ou du rituximab, des anti-IL-6R ou des immunoglobulines polyvalentes au long cours n'est,

pour l'instant, pas clairement déterminée. Des essais thérapeutiques sont cependant en cours afin de mieux évaluer l'intérêt de ces thérapeutiques. Des recommandations nationales sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la MOGAD ont été proposées par le centre de référence MIRCEM, sous l'égide de la Haute Autorité de santé.

Encéphalomyélite aiguë disséminée

L'EMAD correspond à une atteinte inflammatoire monophasique, c'est-à-dire évoluant d'un seul tenant, de l'encéphale à la moelle épinière. L'EMAD survient le plus souvent chez l'enfant, mais peut concerner aussi l'adulte jeune. L'EMAD fait souvent suite à une infection ou à une vaccination, témoignant d'une hyperactivation temporaire du système immunitaire sous l'influence d'un facteur extérieur. Devant un premier épisode inflammatoire du SNC, la distinction entre une EMAD et une première poussée de SEP

Le saviez-vous ?

Chez l'enfant de moins de 10 ans, le tableau clinique le plus fréquent est celui d'une encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD). Les EMAD associées à ces anti-MOG présentent un profil clinique particulier avec un tableau clinique "bruyant" associant un trouble de la conscience, allant parfois jusqu'au coma, et des crises d'épilepsie. Paradoxalement, le handicap à long terme est rarement sévère. Sur le plan de l'imagerie, les EMAD à anti-MOG sont fréquemment associées à une atteinte médullaire étendue et à des lésions encéphaliques résolutes après corticothérapie.



QUESTION OUVERTE

Quels sont les traitements pour la NMO et la MOGAD ?

Jérôme de Sèze¹



Il existe plusieurs axes de traitement de la NMO, la poussée et le traitement de fond. Le traitement d'une poussée doit être entrepris dans les plus brefs délais afin de réduire la gravité et la durée des poussées, donc limiter le risque de handicap. À la différence de la SEP, une poussée de NMO est donc une urgence thérapeutique. Sa prise en charge repose sur des corticoïdes intraveineux à forte dose 3 à 5 jours consécutifs. Dans certains cas, si la réponse à la cortisone n'est pas satisfaisante, on peut avoir recours à des traitements destinés à éliminer les anticorps (échanges plasmatiques). Le traitement de fond est préventif de nouvelles poussées et il n'existe pas de traitement qui permette de guérir de la NMO. L'objectif des traitements de fond est donc de prévenir la survenue de nouvelles poussées. Le risque de poussées étant très important dans la NMO, la mise en route d'un traitement de fond préventif est donc quasi systématique dès la première poussée. Il a pour objectif d'éteindre les phénomènes d'auto-immunités, notamment la production des autoanticorps. Les traitements disponibles sont des immunosuppresseurs, certains utilisés et connus depuis de nombreuses années, notamment 2 molécules par voie orale (azathioprine et mycophénolate mofétil). Mais ces traitements n'ont pas d'AMM et sont considérés comme d'efficacité insuffisante. Ils ne sont maintenus que chez les patients stables depuis des années. Il est donc actuellement recommandé d'utiliser les anticorps monoclonaux. Le rituximab, qui cible spécifiquement le lymphocyte B, est utilisé depuis plus de 10 ans avec de très bons résultats, mais, là encore, hors AMM.

Ces dernières années ont été marquées par l'arrivée de 3 nouvelles molécules (également des anticorps monoclonaux) ayant fait l'objet d'études de haut niveau de preuve (randomisées, contrôlées avec groupe placebo) et ont montré une efficacité remarquable diminuant de 70 à 90 % le risque de poussées. Il s'agit, dans l'ordre d'arrivée, de l'écilizumab en perfusion tous les 15 jours, du satralizumab en injection sous-cutanée tous les mois à domicile, et de l'inébilizumab

.../...

en perfusion tous les 6 mois. Dans les prochains mois est attendu le ravulizumab qui remplacera l'écilizumab, car de mécanisme d'action identique et d'efficacité comparable, mais en intraveineux tous les 2 mois. Ces 3 médicaments ont des mécanismes d'action différents, ce qui permet le cas échéant de changer de cible en cas d'échec de l'un ou l'autre, laissant à penser que le risque de ne pas réussir à contrôler la maladie se réduit vraiment de façon très importante. Un suivi à long terme est nécessaire pour juger du profil de sécurité, mais certains d'entre eux sont déjà utilisés dans d'autres maladies et les premiers signaux sont très encourageants.

Concernant la MOGAD, cette pathologie étant beaucoup plus récente, les données sur les traitements commencent tout juste à émerger. Le traitement de la poussée est identique à celui de la NMOSD avec souvent des corticoïdes par comprimés pendant 3 à 6 mois à dose dégressive. Pour les traitements de fond, les mêmes que ceux de la NMOSD sont utilisés (azathioprine, mycophénolate mofétil, rituximab), mais des protocoles sont en cours avec de nouvelles molécules (rozanolixizumab et satralizumab) avec des résultats attendus en 2025-2026.

¹ Service de neurologie, hôpital Hautepierre, Strasbourg.

n'est pas toujours simple et seule l'évolution dans le temps permet parfois de trancher. Cependant, certains symptômes sont évocateurs d'une EMAD, alors qu'ils sont atypiques pour une SEP, tels que des troubles de la vigilance (somnolence), des crises d'épilepsie, des troubles cognitifs et comportementaux, une aphasia, des céphalées au premier plan. On parle de "présentation encéphalitique". Sur le plan radiologique, contrairement à la SEP, les lésions d'EMAD sont typiquement toutes du même âge et sont donc rehaussées après injection de produit de contraste de façon synchrone.

Elles peuvent être assez volumineuses et toucher les noyaux gris centraux et le thalamus, le plus souvent épargnés dans la SEP (*figure 2*). Les lésions médullaires sont contemporaines des lésions encéphaliques et sont classiquement d'aspect étendu dans le plan axial et longitudinal. Sur le plan biologique, les BOC sont plus rarement détectées dans le LCS que dans la SEP (30 % des cas en moyenne) et peuvent disparaître au cours de l'évolution, ce qui n'est jamais le cas dans la SEP. D'exceptionnels cas d'EMAD à rechutes ont été décrits mais la survenue de nouvelles lésions sur l'IRM

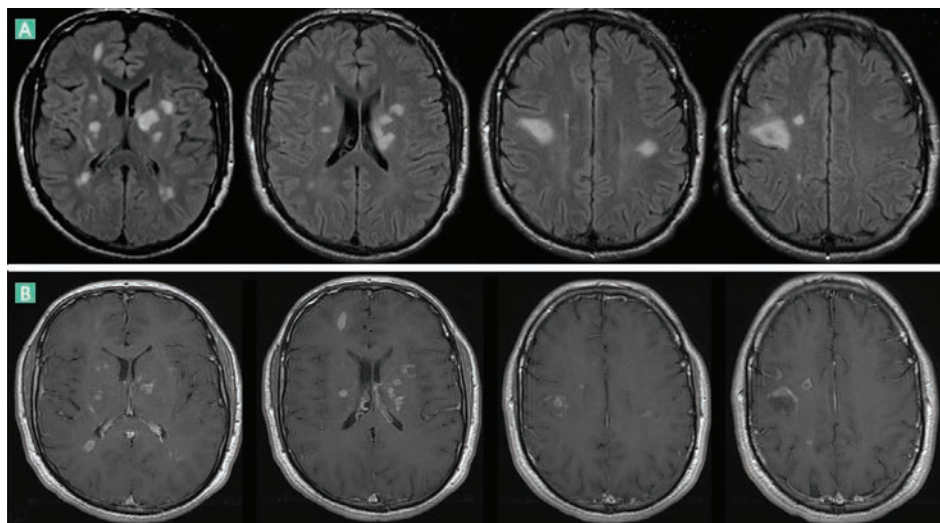


Figure 2. IRM encéphalique d'un patient de 20 ans atteint d'une EMAD.

A. Coupes axiales en séquence FLAIR.

B. Coupes axiales correspondantes en séquence T1 après injection de gadolinium.

Toutes les lésions visibles en FLAIR sont rehaussées après injection de gadolinium.

au-delà de 3 mois doit faire remettre en question le diagnostic d'EMAD et suspecter une SEP.

Formes monofocales : myélites et neuropathies optiques récurrentes

Certains patients ont une inflammation du SNC localisée uniquement sur un territoire, à la fois sur le plan clinique et d'imagerie. Il s'agit le plus souvent du nerf optique et de la moelle épinière. Les atteintes peuvent être isolées (monophasiques) ou récidivantes sur le même territoire (récurrentes).

Pour la moelle épinière, les myélites récurrentes sont aujourd'hui de 3 types selon qu'elles sont d'authentiques NMO quand l'anticorps anti-AQP4 est présent, qu'elles appartiennent au spectre des maladies à anti-MOG ou qu'elles sont sans cause retrouvée. Elles sont alors dites "idiopathiques" ou "double séronégatives" pour ces 2 anticorps. Il existe actuellement peu de données sur ces myélites idiopathiques. Leur pronostic semble lié à leur degré d'extension, avec un risque de rechute et de handicap moteur élevé dans les formes étendues. Les myélites courtes réci-

vantes vont, pour la majorité d'entre elles, avoir les mêmes caractéristiques que la SEP.

Un cadre de réflexion identique s'applique aux neuropathies optiques isolées récidivantes. Une fois exclus les patients testés positifs pour les anti-MOG et anti-AQP4, on parlera de neuropathie optique idiopathique. Cependant, ces formes idiopathiques représentent sans doute un groupe hétérogène, certains cas partageant un profil évolutif proche de la NMO, d'autres étant beaucoup moins sévères. Des travaux sont en cours pour mieux caractériser ces neuropathies optiques idiopathiques et proposer une prise en charge adaptée.

Maladies de système comparables mais non similaires à la SEP

Introduction

Le terme de "maladies de système" désigne un ensemble d'affections inflammatoires ou auto-immunes qui mènent à l'altération de plusieurs organes. Certaines peuvent toucher le SNC et parfois mimer une SEP. La question se pose essentiellement lorsque le tableau neurologique est inaugural, c'est-à-dire révélateur de la maladie, et que les atteintes des autres organes ne sont pas encore

connues. Il est important de savoir faire le diagnostic différentiel avec la SEP car les traitements ne sont pas les mêmes. Dans le cas des maladies de système, le traitement reposera le plus souvent sur des corticoïdes au long cours, des traitements immuno-suppresseurs de large spectre et des biothérapies (anti-TNF α).

Neurosarcoïdose

La sarcoïdose est une maladie inflammatoire de cause inconnue qui touche le plus souvent les poumons, mais également d'autres organes (ganglions, articulations, peau, yeux, cœur, reins, système nerveux central et périphérique, etc.). On parle de "granulomatose" car les cellules de l'inflammation vont s'organiser en amas appelés "granulomes" que l'on peut mettre en évidence par un examen anatomopathologique. La grande diversité des structures touchées a valu à la sarcoïdose le surnom de "grande simulatrice". L'atteinte du SNC n'est pas la plus fréquente, mais c'est une des plus graves. Le diagnostic est également plus compliqué car une biopsie n'est souvent pas possible au niveau du SNC. Toutefois, elle est très rarement isolée, d'où l'importance de rechercher une autre localisation, notamment pulmonaire, qui peut être asymptomatique. Au niveau du SNC,

les atteintes les plus évocatrices sont celles des méninges, des nerfs crâniens et de l'axe hypothalamo-hypophysaire, mais le nerf optique, la moelle et la substance blanche peuvent également être touchés et c'est dans ce cas que peut se poser la question du diagnostic différentiel avec une SEP. Toutefois, l'atteinte est souvent étendue au niveau médullaire (contrairement à la SEP) et associée à une prise de contraste méningée qui peut prendre l'aspect caractéristique de signe du trident.

Neuro-Behçet

La maladie de Behçet a été décrite initialement dans les populations vivant sur la route de la soie. Elle est particulièrement fréquente en Turquie, mais peut toucher des patients issus de tout le bassin méditerranéen. La maladie se déclare généralement chez l'adulte jeune. L'un des symptômes caractéristiques est la survenue d'épisodes récurrents d'aphtes buccaux et génitaux. La maladie de Behçet peut s'accompagner d'atteintes cutanées (pseudofolliculite, érythème noueux), ophtalmologiques (uvéite notamment), articulaires, digestives, etc. Elle peut être associée à une vascularite à l'origine de thromboses, le plus souvent veineuses, plus rarement artérielles. Le diagnostic de maladie de Behçet peut être compliqué car

il n'existe pas de marqueur biologique. Il repose donc essentiellement sur l'analyse clinique. L'atteinte neurologique (ou neuro-Behçet) est relativement fréquente (estimée à 20 % des cas). Elle peut se traduire par une méningite aseptique ou une thrombose veineuse cérébrale qui, dans les 2 cas, vont être à l'origine de céphalées au premier plan. Lorsque la maladie de Behçet est responsable de lésions inflammatoires du cerveau ou de la moelle épinière, les symptômes peuvent être divers (déficit moteur ou sensitif, troubles de l'équilibre, troubles sphinctériens, etc.) et la question d'une SEP peut alors se poser. Sur l'imagerie, certains éléments permettent de faire la différence : lésions volumineuses parfois pseudotumorales, atteinte préférentielle du tronc cérébral (aspect de coulée diencephalomésencéphalique), myélite étendue avec signe du bagel*.

Neurolupus associé ou non au syndrome des antiphospholipides

Le lupus systémique (LS) ou lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD) est une maladie auto-immune dont la présentation clinique est variable, pouvant être associée à la présence d'autoanticorps multiples dont le plus spécifique est l'anti-DNA natif.

Le mot latin lupus ("loup") fait référence à l'aspect caractéristique, en forme de masque, de l'atteinte du visage. Les tissus et les organes le plus souvent atteints sont la peau, les articulations, les reins, les séreuses (enveloppes qui entourent le cœur et les poumons), le SNC et les cellules sanguines ; l'atteinte rénale et celle du SNC étant considérées comme les plus graves. L'atteinte neurologique centrale n'est pas rare et peut se caractériser par des crises d'épilepsie, des accidents vasculaires cérébraux, des troubles cognitifs, des mouvements anormaux (chorée) ou une myélite. Parfois, les manifestations sont purement psychiatriques. La présence d'un anticoagulant circulant, et plus largement d'anticorps antiphospholipides (APL), doit être recherchée en cas de thrombose veineuse ou artérielle, mais ils peuvent aussi être associés à une chorée ou à une myélite. Sur l'IRM cérébrale, les lésions peuvent être d'allure vasculaire et inflammatoire (et dans ce dernier cas, prêter à confusion avec des lésions de SEP) car les 2 mécanismes coexistent sur le plan physiopathologique. L'atteinte médullaire est classiquement transverse, c'est-à-dire étendue sur le plan axial, alors que dans la SEP, l'atteinte est le plus souvent partielle.

Neuro-Gougerot-Sjögren

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) peut être primitif ou secondaire lorsqu'il est associé à d'autres pathologies auto-immunes comme le lupus ou la polyarthrite rhumatoïde. Il se caractérise principalement par une sécheresse oculaire ou buccale. Il est souvent associé à une atteinte articulaire. Le diagnostic est facilité lorsque sont mis en évidence dans le sang des anticorps anti-SSA et anti-SSB, mais ceux-ci peuvent être absents, notamment dans les atteintes neurologiques. Dans ce cas, le diagnostic va reposer sur la biopsie des glandes salivaires accessoires et l'objectivation du syndrome sec. Les atteintes du SNC sont retrouvées dans certaines études jusque dans 25 % des cas. La difficulté vient du fait que les symptômes ne sont pas toujours très spécifiques : plainte cognitive, douleurs, manifestations anxiodépressives, etc. Il n'est pas toujours facile de les attribuer à un neuro-Gougerot. De même, sur l'IRM cérébrale, les lésions sont souvent peu spécifiques et peuvent ressembler à des lésions vasculaires observées avec l'âge. Contrairement aux lésions de SEP, elles sont plus souvent de petite taille et à distance des ventricules.

Autres pathologies systémiques plus rares

D'autres pathologies systémiques telles que le syndrome de Susac ou l'histiocytose non langerhansienne peuvent exceptionnellement mimer une SEP mais ne seront pas détaillées ici du fait de leur rareté.

En résumé, il n'est pas nécessaire que le neurologue connaisse toutes les manifestations neurologiques possibles de ces maladies rares, mais, lors d'un premier épisode d'allure inflammatoire du SNC, il doit savoir rechercher systématiquement l'existence d'une atteinte extraneurologique, par un interrogatoire et un examen clinique complets, et analyser rigoureusement les lésions observées à l'IRM.

Conclusion

Le paysage des pathologies inflammatoires démyélinisantes du SNC s'est profondément modifié au cours de ces 20 dernières années. À côté de la SEP, qui reste la cause la plus fréquente,

d'autres maladies ont pu être identifiées. C'est le cas de la NMO et de la MOGAD pour lesquelles la découverte d'un biomarqueur sanguin spécifique a permis de caractériser de façon précise ces pathologies, qui doivent être considérées comme différentes de la SEP en ce qui concerne l'évolution et la prise en charge thérapeutique. Grâce aux avancées de l'imagerie, nous avons pu également mieux caractériser les spécificités des atteintes du SNC au cours des maladies de système, permettant de limiter le risque de diagnostic erroné. Il existe enfin des entités aux frontières de la SEP, qui restent à mieux caractériser à l'avenir, incluant les EMAD, les neuropathies optiques et les myélites dites "idiopathiques".



L'IRM et ses nouvelles séquences aident-elles ou aideront-elles à différencier plus facilement les maladies apparentées ?

Jean Pelletier vous répond.



PENSÉE PHILOSOPHIQUE

Régis Aubry

Le doute diagnostique est fécond en ce qu'il permet de différencier certaines situations qui peuvent de prime abord apparaître voisines.

C'est le moteur du progrès qui permet des traitements plus justes et ajustés.

Ne pas hésiter, être très sûr de soi lorsque l'on est médecin, face à une personne qui est unique, est dangereux.

CHAPITRE 7

Comment surveille-t-on la maladie et ses complications ?



Xavier Aygnac
Montpellier¹



Adil Maarouf
Marseille²



Solène Moulin
Reims³



Audrey Rico
Marseille⁴

La SEP est une maladie auto-immune chronique du système nerveux central qui affecte généralement les jeunes adultes. La surveillance de la maladie est essentielle pour évaluer son activité et sa progression, adapter le traitement et améliorer la qualité de vie des patients.

¹Institut des neurosciences de Montpellier, CRC SEP, CRMR LEUKOFRANCE, CHU de Montpellier.

²Service des maladies inflammatoires du cerveau et de la moelle, hôpitaux universitaires de Marseille.

³Service de neurologie, centre hospitalier universitaire de Reims.

⁴Service des maladies inflammatoires du cerveau et de la moelle, hôpitaux universitaires de Marseille.

Surveillance de la maladie

La surveillance est multiple, combinant des évaluations cliniques régulières des symptômes du patient, un examen neurologique et des analyses complémentaires, notamment par IRM. Ces outils complémentaires permettent une compréhension approfondie de l'évolution de la maladie, offrant ainsi une perspective plus complète pour une prise en charge médicale optimale.

Évaluation de l'activité clinique et de la progression

Les patients atteints de SEP présentent des symptômes divers au cours du temps. Le suivi de ces symptômes est crucial pour évaluer l'évolution de la maladie et adapter le traitement en conséquence. Les symptômes peuvent être classés en différentes catégories en fonction de leur nature et de leur évolution.

Symptômes associés aux poussées

Les symptômes de la SEP peuvent survenir par périodes de détérioration neurologique aiguë appelées "poussées" et caractérisées par l'apparition de nouveaux symptômes ou par l'aggravation de symptômes existants, et ce, durant au moins 24 heures et en l'absence de fièvre ou d'autre problème de santé.

Symptômes associés aux séquelles d'une poussée

Certains symptômes persistent après une poussée, devenant des séquelles qui peuvent être responsables d'une augmentation du handicap dans un tiers des cas. Néanmoins, seul un recul de plusieurs mois après la survenue de la poussée peut permettre de parler de séquelles ; la cicatrisation de la lésion et la mise en place de phénomènes de compensation peuvent être longues. Le suivi de ces symptômes est essentiel pour évaluer les conséquences des poussées et adapter le traitement de fond et les traitements des symptômes.

Symptômes associés à la progression

Les symptômes de la SEP peuvent s'aggraver progressivement au fil du temps. Ils peuvent se manifester par une détérioration graduelle des troubles de la marche, des troubles de l'équilibre et de la coordination, ou d'autres symptômes neurologiques moins visibles comme les troubles sensitifs, urinaires, la fatigue et les troubles cognitifs. Lorsque cette aggravation est observée sur au moins 1 an et ne s'explique pas par un manque d'activité physique ou cognitive, elle est appelée "progression".

Outils d'évaluation clinique

La meilleure évaluation clinique relève de l'entretien et de l'examen du neurologue. Cette évaluation est traduite en un score international de handicap, le score EDSS. Il s'agit d'une échelle qui évalue 7 fonctions neurologiques (pyramidale*, cérébelleuse*, sensitive, tronc cérébral, sphincters, vision et cognition). D'autres échelles ont été développées telles que la MSFC (*Multiple Sclerosis Functional Composite*) qui associe un test de marche, un test de dextérité manuelle et un test cognitif.

Il existe également des échelles basées sur des questionnaires, comme l'échelle de fatigue ou les échelles de qualité de vie. Néanmoins, la réalisation de ces échelles pouvant être longue et fastidieuse, elles sont surtout utilisées en recherche.

La diversité des symptômes de la SEP exige une évaluation régulière et approfondie par un neurologue ou un professionnel de santé spécialisé. La consultation n'est cependant pas suffisante pour surveiller la maladie et évaluer les traitements.

IRM et suivi de l'activité de la maladie

L'IRM est le principal outil pour surveiller l'évolution de la SEP. Elle est utilisée pour détecter les lésions céré-

brales et médullaires caractéristiques de la maladie. Les lésions apparaissent comme des zones d'augmentation de l'intensité du signal (sur les images pondérées en T2), indiquant une inflammation et une détérioration de la myéline.

IRM et lésions démyélinisantes

Les prémices de l'utilisation de l'IRM dans la maladie remontent à novembre 1981 avec la publication d'une étude incluant 10 patients et montrant la pertinence de cet examen pour la détection des lésions de SEP. Puis, le développement des chélates de gadolinium a permis de distinguer les lésions récentes des lésions anciennes. En effet, lors de la survenue d'une lésion, il existe une rupture de la barrière hématoencéphalique conduisant à l'entrée du gadolinium dans le parenchyme*. Il a ainsi été démontré que les nouvelles lésions sont associées à un rehaussement après injection de gadolinium qui disparaît dès 2 semaines pour la moitié d'entre elles et en 12 semaines pour la quasi-totalité.

Une nouvelle lésion à l'IRM est un phénomène 10 fois plus fréquent que la survenue d'une poussée. La survenue de lésions n'entraînant pas de symptômes est plus fréquente au niveau encéphalique que médullaire.

IRM et poussées cliniques

Les médecins examinent les images IRM pour détecter de nouvelles lésions ou pour évaluer l'évolution des lésions existantes. À l'échelle individuelle, ces changements témoignent d'une activité de la maladie et peuvent confirmer ou précéder une poussée, voire une aggravation du handicap. Il est également notable qu'il existe une relation linéaire entre l'effet d'un traitement sur les lésions à l'IRM et le nombre de poussées que vont présenter les patients.

IRM et risque de handicap

La quantité, la localisation et la cinétique des lésions peuvent aider les médecins à évaluer le risque de progression de la maladie et la réponse au traitement. Les premières études qui ont essayé de corrélérer la charge totale des lésions cérébrales avec le handicap des patients ont été négatives. Elles ont conduit à la fin des années 1990 au concept de "paradoxe clinico-radiologique" avec des patients présentant un volume lésionnel élevé mais aucune gêne et vice versa. Cependant, ce paradoxe s'explique par différents points. En premier lieu, toutes les lésions apparaissent identiques en IRM, contrastant avec leur hétérogénéité histologique. À cela s'ajoute que la localisation des lésions n'est pas prise en compte si l'on se contente de la quantité comme

unique biomarqueur. Or, la survenue de lésions dans la fosse postérieure ou dans la moelle épinière est associée à un handicap locomoteur plus important. De plus, la survenue de lésions sur les longs faisceaux associatifs est liée aux troubles cognitifs. Enfin, le moment où surviennent les lésions ainsi que leur cinétique d'accumulation a son importance. La présence de plus de 10 lésions lors du premier événement clinique ou une accumulation importante de lésions les 5 premières années de la maladie sont associées à un risque accru de handicap à long terme.

IRM et réponse au traitement

Sur le plan thérapeutique, 2 stratégies ont été utilisées dans la maladie : l'escalade et l'induction. L'escalade thérapeutique, stratégie historique, repose sur l'introduction initiale de traitements moyennement actifs qui seront remplacés par un traitement hautement actif si la réponse est insuffisante. L'idée était alors de ne pas exposer les patients à des risques inutiles. Néanmoins, une proportion significative de patients devra passer à un traitement hautement actif dans les 2 ans. Le besoin d'identifier précocement les patients non répondeurs a conduit à la réalisation de nombreuses études. Une première étude a inclus 222 patients, évalués clinique-



NEUROLOGUE

Faut-il forcément être suivi par un centre expert SEP ?Nathalie Derache¹

Non, mais il est important que le neurologue traitant travaille en relation avec un centre de ressources et de compétences SEP (CRC SEP).

Pourquoi ?

Parce que la prise en charge des patients atteints d'une SEP se fait à la fois sur le contrôle de la maladie et sur des symptômes qui demandent une prise en charge pluridisciplinaire.

Ainsi, pour le contrôle de la maladie, de nombreuses thérapeutiques ont émergé ces dernières années, et le neurologue peut s'interroger sur la pertinence de leur prescription au regard de la forme et de l'activité de la maladie, de sa durée, du handicap et des effets indésirables. C'est notamment le cas des traitements de haute efficacité qui exigent une validation du CRC SEP pour leur prescription. Cette validation se fait lors d'une réunion de concertation permettant de discuter les dossiers des patients. Par ailleurs, présenter un dossier au CRC SEP permet de proposer des protocoles cliniques. Le patient, s'il le souhaite, a alors accès à l'innovation thérapeutique.

De plus, la SEP fait intervenir différents professionnels de santé du fait d'une symptomatologie variée. Les CRC SEP, avec l'aide des réseaux ou autres dispositifs régionaux d'expertise, permettent de formaliser le parcours de soins des patients avec des référents spécialistes de la SEP dans le domaine médical, paramédical et médicosocial au sein de chaque région. Le neurologue traitant a accès à ces informations et peut alors orienter au mieux ses patients.

Le neurologue libéral en lien avec le CRC SEP bénéficie également d'une formation continue sur la SEP, permettant une optimisation de la prise en charge avec une harmonisation des pratiques de soins au niveau régional pour chaque patient, quel que soit son lieu d'habitation.

¹ Neurologue libérale, CRC SEP Normandie, réseau Normandie SEP, Hérouville-Saint-Clair.

ment et par IRM à 1 an de l'introduction d'un traitement par interféron bêta. Puis les patients ont été réévalués à 3 ans. Ceux qui avaient présenté à la fois une poussée ou une aggravation de 1 point de leur EDSS et au moins 2 lésions à l'IRM la première année avaient 4,4 à 7,1 fois plus de risque de s'être aggravés à 3 ans, donc d'être de mauvais répondeurs à l'interféron. Cette étude a conduit à l'établissement d'un score de réponse au traitement basé sur l'évaluation à 1 an appelé "score de Rio". Ce score a évolué avec l'inclusion de larges cohortes de patients. Ainsi, le seuil du nombre de lésions à l'IRM associées à une augmentation de risque de progression est de 2 nouvelles lésions en T2 ou de 1 nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium. Il est important de rappeler que l'apparition de lésions sous interférons est associée à une augmentation du risque de handicap à long terme (réduction du périmètre de marche à 15 ans) justifiant un changement de traitement. Néanmoins, de nombreuses études récentes démontrant qu'une prise en charge précoce avec un traitement hautement actif diminue le risque de handicap ont conduit à basculer progressivement d'une stratégie d'escalade à une instauration en première intention de traitements hautement efficaces modifiant le paradigme de

suivi IRM. L'objectif dorénavant visé est celui du plus faible niveau d'activité possible. Cet objectif est nommé NEDA (*No Evidence of Disease Activity*). Plusieurs paramètres peuvent être inclus dans la NEDA. La NEDA-3 correspond à un patient libre de poussées, libre de nouvelles lésions et libre d'aggravation du handicap. La NEDA-4 comprend l'absence d'atrophie cérébrale.

En évaluant précisément l'activité de la maladie, l'IRM aide les médecins à évaluer les traitements et à optimiser les stratégies thérapeutiques pour chaque patient.

IRM en pratique

Des consortiums tels que le groupe MAGNIMS (*Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis*) ou l'OFSEP (Observatoire français de la sclérose en plaques) établissent des recommandations pour améliorer la cohérence et la comparabilité des images acquises dans différents centres. Les séquences recommandées sont disponibles sur le site de l'OFSEP à l'attention des neurologues et radiologues afin d'améliorer les informations recueillies par IRM. Dans l'ensemble, les séquences sont optimisées pour détecter de manière précise les lésions démyélinisantes, affirmer ou infirmer l'absence d'évolutivité et, dans certaines situations particulières,

s'assurer de l'absence d'effets indésirables des traitements. La standardisation peut sembler contraignante, mais elle est cruciale pour permettre une comparabilité des images entre différents centres.

Concernant la fréquence des examens, elle peut varier en fonction de l'évolution de la maladie et de la réponse au traitement. D'un point de vue général, il est recommandé d'effectuer au minimum une IRM cérébrale par an et une IRM médullaire tous les 3 ans. Les IRM pourront être plus fréquentes selon les situations. Si l'exploration ne nécessite pas de gadolinium, il est parfois possible d'acquérir dans le même temps les IRM cérébrales et médullaires et d'avoir une surveillance annuelle complète non contraignante et sans risque. Pour le patient ayant commencé récemment un nouveau traitement, il est habituel qu'il ait eu une IRM injectée juste avant la mise en place de ce dernier justifiant son introduction. Dans ce cas, il est indispensable de réaliser une nouvelle IRM de référence (dite de "rebaseline"), 3 à 6 mois après la mise en place du nouveau traitement. En effet, si cette IRM n'est pas réalisée et que l'IRM ultérieure met en évidence une nouvelle lésion T2, il sera impossible de savoir si cette lésion est apparue avant ou pendant la période d'efficacité biologique du traitement. La deuxième IRM

est réalisée 12 mois après la mise en place du traitement. Le patient a donc 2 IRM l'année de la mise en place d'un traitement, puis une IRM annuelle réalisée sous un même traitement de fond, sauf situations particulières.

Concernant le gadolinium, 2 points sont à souligner. Le premier est le temps d'attente entre l'injection et l'acquisition de la séquence T1. Il doit être de 5 à 10 minutes, ce qui allonge le temps de l'IRM et qui peut être source de faux négatifs. La deuxième problématique est son accumulation dans le cerveau, en particulier dans le cervelet et dans les noyaux gris centraux, dès la première injection. Un caractère pathogène à cette accumulation n'a pas été démontré mais, par précaution, il est recommandé de limiter les injections au strict nécessaire. Ainsi, dans la SEP, du fait de l'utilisation systématisée des séquences en 3D (plus sensibles), du caractère très transitoire du rehaussement (≤ 15 jours pour 50 % des lésions) et de l'accumulation intracérébrale, la réalisation d'injections n'est plus systématique mais reste indiquée au diagnostic, dans les formes atypiques ou avec une charge lésionnelle importante, dans le cas d'une aggravation très rapide de la maladie et dans la période qui entoure le changement de traitement de fond.

En conclusion, l'IRM est un outil essentiel dans la surveillance de la SEP. Elle permet de visualiser les lésions, d'évaluer l'activité de la maladie, de mesurer la charge lésionnelle, de détecter l'atrophie cérébrale et d'apporter des informations cruciales pour guider le traitement et améliorer la prise en charge des patients atteints de SEP.

Biomarqueurs d'avenir

Sur le plan clinique et dans le but d'améliorer le suivi des symptômes au quotidien, de nombreuses équipes travaillent sur des applications mobiles ou des objets de santé connectés. Ce type d'approche a l'avantage de permettre des évaluations plus fréquentes, mais surtout plus écologiques, c'est-à-dire dans l'environnement de vie réel du patient.

Sur le plan de l'imagerie, l'IRM peut également être utilisée pour évaluer l'atrophie cérébrale, c'est-à-dire la perte de volume cérébral qui peut se produire au fil du temps chez les patients atteints de SEP. La mesure de l'atrophie cérébrale pourrait être un indicateur de la progression de la maladie. Néanmoins, ce type d'analyse est encore du domaine de la recherche clinique.

Enfin, pour surveiller l'évolution de la maladie et la réponse aux traitements,

plusieurs biomarqueurs biologiques sanguins ont été identifiés comme potentiellement utiles. Il s'agit de neurofilaments dans le sang (*serum Neurofilament Light Chain*, sNfL), de la GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*) et de la protéine CHI3L1 (*chitinase-3-like protein 1*). Ces protéines augmentent en cas de neuro-inflammation ou de neurodégénérescence axonale. Il est important de noter que même si ces biomarqueurs ont montré des associations avec la SEP et peuvent potentiellement servir de marqueurs pronostiques, leur utilisation clinique n'est pas encore standardisée et fait l'objet d'études.

Évaluation des complications

Alors que l'efficacité des immunothérapies utilisées dans le traitement de la SEP n'a cessé d'augmenter, le besoin d'une surveillance attentive, à la recherche de potentiels effets indésirables, est devenu évident. Les anciens traitements immuno-modulateurs, souvent injectables, jouissaient d'une sécurité d'emploi excellente (à l'opposé de la tolérance immédiate médiocre induite par les injections elles-mêmes, mais aussi par les effets pseudogrippaux potentiels). L'arrivée de nouvelles thérapies aux propriétés possible-



TÉMOIGNAGE : ASSISTANTE SOCIALE

Comment accompagner socialement une personne atteinte de SEP ?



Laëtitia Capelli¹

La connaissance de la SEP et de son impact dans la vie d'une personne malade est fondamentale pour permettre au professionnel un accompagnement social optimal.

Ainsi, bien identifier les répercussions de la maladie recourt nécessairement à une évaluation globale individualisée de la situation de la personne, enrichie par celle d'autres acteurs : neurologue, psychologue, médecin-rééducateur, proches, etc.

Cette évaluation permet notamment d'intégrer le mode de vie dans l'environnement personnel de la personne (familial, professionnel et social), mais également de considérer quels sont ses besoins et ses attentes et ceux de son ou ses proches.

L'assistant de service social va pouvoir alors cibler les droits sociaux spécifiques de la personne, et, tout en respectant les droits et les choix de cette dernière, bâtir un plan d'aide personnalisé. Au sein des réseaux de santé, comme celui de SINDEFI-SEP, l'accompagnement est optimisé par une coordination pluridisciplinaire réunissant infirmières, psychologues et assistantes sociales.

Les droits sociaux dépendent d'une multitude de conditions et de démarches sociales interdépendantes qui rendent complexes leur identification et leur accès. La diversité des acteurs impliqués, tels que les institutions ou les services publics et privés, et celle des dispositifs pour des aides humaines, financières ou matérielles attestent l'importance pour la personne d'être conseillée, orientée et accompagnée pour qu'elle accède à ses droits et pour que les différents services répondent au mieux à ses besoins.

La personne peut s'adresser à l'assistante sociale hospitalière, de l'Assurance maladie, du travail, ou au médecin du travail, au Centre communal d'action sociale (CCAS) ou encore au Service social départemental (SSD). Elle peut aussi s'adresser à des associations de patients, qui vont pouvoir l'informer et la guider.

.../...

Enfin, le recours à la Maison départementale pour les personnes handicapées (MDPH) est un vrai tremplin pour un accompagnement médicosocial de proximité avec, par exemple, le Service d'accompagnement à la vie sociale (SAVS) ou le Service d'accompagnement médicosocial pour les personnes en situation de handicap (SAMSAH) qui intervient à domicile.

¹ Assistante sociale, SINDEFI-SEP, Créteil.



ment immunosuppressives a changé la donne. En effet, les traitements les plus récents, souvent plus efficaces, ont un excellent profil de tolérance immédiat qui favorise une bonne adhérence, donc une prise régulière et prolongée. Néanmoins, en dépit de cette excellente tolérance, ces traitements plus actifs ont un impact plus marqué sur le système immunitaire avec une possible augmentation du risque d'infections et de cancers. Ce risque théorique commun va, dans les faits, être différent selon les molécules et leur mode d'action. Les risques spécifiques de chaque traitement vont influencer la décision thérapeutique et motiver des mesures de prévention et de surveillance visant à minimiser les risques. En dehors des effets sur le système immunitaire, on observe également pour certains traitements des risques hématologiques, hépatiques ou encore cardiovasculaires.

Risques infectieux

La notion de risque infectieux en lien avec les traitements de la SEP est apparue il y a presque 20 ans, au moment du développement du natalizumab avec la survenue d'une infection opportuniste : la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)*. En effet, la LEMP est une infection du système nerveux central (SNC) causée par le virus JC* (JCV) qui est présent, de façon latente, chez presque 50 % des adultes. À l'occasion d'immunodépressions causées par diverses maladies (infection par le VIH, hémopathies, autres immunodépressions, etc.), mais aussi par certains types de traitements, ce virus peut se réactiver et induire une infection cérébrale potentiellement mortelle. Ce risque augmente sous natalizumab au-delà de 2 ans de traitement. Il est désormais possible de déterminer qui est porteur du virus grâce à une prise de sang (sérologie JCV) et de limiter le

risque en choisissant un autre traitement de fond si ce risque est présent. Bien que des cas exceptionnels aient été décrits avec d'autres traitements de la SEP, ce risque est considéré comme extrêmement faible en dehors du natalizumab. Sous natalizumab, la surveillance régulière de la sérologie JCV permet de changer de traitement si celle-ci est positive et ainsi de contrôler ce risque. La réalisation d'IRM cérébrales répétées permet la recherche non seulement d'une activité radiologique de la maladie, mais aussi de signes IRM précoces de LEMP (le pronostic de la LEMP est meilleur si la découverte est faite avant les premiers symptômes cliniques).

Par ailleurs, d'autres infections opportunistes (cryptococcoses*, infection au cytomégalovirus (CMV)*, tuberculose, etc.) ont été rapportées sous certains traitements, mais à une fréquence très faible. Le suivi neurologique spécialisé permet de dépister et de traiter ces complications exceptionnelles.

L'augmentation du risque infectieux général a longtemps été sous-estimée même s'il faut admettre que la plupart des traitements n'induisent qu'une très faible augmentation de ce risque (sinon pas d'augmentation). Il convient de rappeler que ce dernier est augmenté chez les patients qui présentent une SEP et plusieurs facteurs en lien avec le handicap :

troubles de la déglutition et difficultés respiratoires, troubles vésicosphinctériens, etc. La récente pandémie de Covid-19 nous a permis de mieux préciser les risques de chaque type de traitement et de souligner que pour la majorité des traitements, l'augmentation du risque était minime avec une exception significative pour les anticorps anti-CD20. En effet, ces traitements, qui induisent une déplétion* des sous-populations de lymphocytes B quasi complète, sont associés, surtout en présence d'une hypogammaglobulinémie* (baisse de fabrication des anticorps), à une augmentation du risque de forme sévère de Covid-19 et, plus généralement, à une augmentation globale du risque infectieux surtout après plusieurs années d'exposition. De plus, l'utilisation des anti-CD20 peut augmenter la sévérité de la primo-infection au virus de l'hépatite B et le risque de la réactivation d'une infection ancienne. Ce risque est contrôlé par une vaccination préalable au traitement ainsi que par le dépistage et la surveillance ou le traitement d'infections latentes. Du fait de la généralisation de l'utilisation de ces traitements, des stratégies de minimisation des risques sont développées (espacement des traitements, relais par d'autres traitements présentant de moindres risques infectieux, etc.).

Par ailleurs, il est important de rappeler à tous les patients la nécessité d'une réévaluation de la couverture vaccinale en début de maladie et de manière régulière au cours de son évolution. En effet, les patients sous traitements immunosuppresseurs et ceux avec un handicap avancé sont particulièrement à risque, et certaines vaccinations (pneumocoque, Covid-19, grippe, HPV, hépatite B, etc.) peuvent diminuer de façon très significative ces risques infectieux.

Risques de cancer

Il est classiquement admis que les traitements immunosuppresseurs peuvent augmenter le risque de certains types de cancers. Dans le domaine de la SEP, si aucun des traitements immunomodulateurs utilisés depuis plus de 2 décennies n'est associé à un sur-risque de cancer, certains immunosuppresseurs le sont. En effet, l'utilisation de la mitoxantrone à la fin des années 1990 et au début des années 2000 a été associée à la survenue d'un risque très faible de leucémies. Plus récemment, l'utilisation des modulateurs de la sphingosine 1-phosphate a été également associée à une augmentation faible du risque de plusieurs types de cancers (lymphomes, cancers cutanés, cancers du col HPV induits) qui nécessite un

suivi régulier afin d'en dépister la survenue. De façon plus générale, si l'on ne peut exclure un faible risque pour les autres traitements utilisés dans la SEP, il ne semble pas exister d'augmentation significative du risque de cancers au long cours.

Autres risques

Comme tous les médicaments, les traitements de la SEP peuvent entraîner des perturbations du bilan hépatique ou des modifications, en général modérées et réversibles, du nombre de globules blancs à l'arrêt du traitement. Mais elles nécessitent d'être détectées par des prises de sang régulières.

Enfin, certains traitements peuvent avoir des effets cardiovasculaires indésirables tels qu'une augmentation de la pression artérielle (tériflunomide, modulateurs des sphingosines 1-phosphate tels que le fingolimod, le ponésimod, l'ozanimod), des augmentations des taux de cholestérol (modulateurs des sphingosines 1-phosphate) ou encore des œdèmes au fond d'œil à dépister. Par ailleurs, si l'on ne peut exclure la survenue de nouveaux effets indésirables, ceux-ci seront très rares car le profil de sécurité des traitements est de mieux en mieux connu. Néanmoins, il est important

de souligner que le risque d'effets indésirables augmente avec certains facteurs comme l'âge et la consommation régulière de tabac ou d'alcool. Malgré toutes les connaissances acquises sur la toxicité des médicaments et la surveillance qui y est nécessairement associée, plusieurs incertitudes persistent : est-ce que le profil de tolérance et de risque restera le même chez des patients traités depuis longtemps à des âges avancés (au-delà de 50 ans, voire 60 ans parfois) ? Est-ce que la prise successive de plusieurs traitements ne va pas entraîner un effet cumulatif et une augmentation du risque de toxicité des médicaments ? Avec l'arrivée de traitements à effet prolongé, des stratégies de traitements séquentiels pourront probablement permettre dans un avenir proche de limiter ces risques.

Modalités du suivi

L'IRM cérébrale est systématique lors d'un traitement pour évaluer son efficacité mais aussi la survenue d'effets indésirables. Un bilan biologique est réalisé de façon assez rapprochée pendant les premiers mois après l'instauration d'un traitement puis régulièrement lors du suivi (NFS, bilan hépatique, bilan rénal). Une surveillance par des consultations spécialisées (dermatologique, gynécologique,

ophtalmologique, cardiologique, par exemple) est également recommandée en fonction des risques spécifiques de chaque traitement et sera prescrite par le neurologue.

Ces examens s'avèrent normaux dans la grande majorité des cas, mais ils permettent de dépister précocement d'éventuels effets indésirables rares sur lesquels il est possible d'agir pour en limiter les conséquences.

Il est important de retenir que les effets indésirables sont rares, réversibles et bénins dans leur grande majorité. Le risque de la maladie non traitée est en général bien plus important que le risque lié aux traitements. Enfin, la surveillance, parfois contraignante, permet de minimiser encore ce risque.

Suivi médicosocial : un accompagnement au cours de l'évolution

En parallèle de la prise en charge médicale, il est important de connaître ses droits et les démarches utiles pour préserver ses conditions de vie matérielles et son autonomie.

Premières démarches après le diagnostic

Demande d'affection longue durée

Après le diagnostic, la première démarche administrative sera

la demande d'affection longue durée (ALD) auprès de l'Assurance maladie. Elle est rédigée par le médecin traitant avec le diagnostic transmis par le neurologue. Elle permet le remboursement par l'Assurance maladie des soins en lien avec la SEP. Une complémentaire santé reste nécessaire pour la prise en charge d'autres problèmes de santé et du forfait hospitalier lors de séjours à l'hôpital ou en rééducation.

Demande de reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé

Même si aucune difficulté professionnelle n'est présente, il est conseillé de demander dès que possible la reconnaissance de qualité de travailleur handicapé (RQTH). Il s'agit d'un statut protecteur qui permet de bénéficier d'un accompagnement plus approfondi par le service de santé au travail. Il permet également de bénéficier, si nécessaire, d'un aménagement matériel (fauteuil ergonomique, bureau individuel, accessibilité, parking réservé, matériel de télétravail), d'un aménagement du temps de travail, ou encore d'un accès facilité à des dispositifs aidant à un changement d'activité. Ces dispositifs sont mis en place par l'intermédiaire du médecin du travail ou de prévention et financés par des fonds prévus à cet effet (Agefiph*

et FIPHFP*). Le nombre d'années travaillées avec la RQTH peut également être pris en compte pour les droits à la retraite.

La demande doit être faite par la personne concernée (et uniquement elle) auprès de la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) grâce à 2 formulaires (*cf. chapitre 10*). Plusieurs demandes peuvent être faites sur un même dossier MDPH. Il est aussi possible de faire de nouveaux dossiers au cours du temps pour de nouvelles demandes si la situation change ou si de nouveaux besoins sont identifiés.

Vie professionnelle

Interlocuteurs

La santé appartient à la vie privée. Le patient est libre d'en parler ou non à son employeur et à ses collègues qui ne peuvent exiger des informations. Le médecin du travail ou de prévention est en revanche un allié du patient. Lui seul connaît à la fois le poste de travail et l'état de santé. Afin qu'il puisse bien évaluer la situation, il est important de lui apporter les courriers médicaux car ils ne lui seront pas directement transmis. Avec la RQTH, les visites de suivi seront plus fréquentes et plus approfondies pour prévenir et dépister d'éventuelles difficultés qui pourraient bénéficier d'adaptations.



QUESTION OUVERTE

Quels sont les avantages et les inconvénients du suivi en ambulatoire ?

Olivier Heinzlef¹
Olivier Outteryck²



Le suivi des patients atteints de SEP s'effectue principalement en soins ambulatoires. C'est l'avènement d'une démarche diagnostique et thérapeutique précoce, du développement de thérapies (hautement) efficaces, de la mise en place des réseaux de santé spécifiques à cette pathologie et, plus récemment, des centres de ressources et de compétences SEP (CRC SEP) qui ont permis le développement de la prise en charge ambulatoire de la SEP.

Les soins ambulatoires pour la SEP sont des soins effectués en cabinet de ville, lors de consultations externes, ou en hôpital de jour (HDJ) public ou privé. Ils concernent également les actes d'analyse en laboratoire et la surveillance radiologique (IRM). Ces soins sont dispensés par les médecins (neurologue, radiologue, urologue, rééducateur, psychiatre, etc.) et les auxiliaires médicaux (infirmier, kinésithérapeute, psychologue, neuropsychologue, orthophoniste, orthoptiste, etc.).

Le suivi ambulatoire d'une SEP présente de multiples avantages. Il permet de maintenir l'indépendance du patient en renforçant son autonomie et de réduire la fréquence des séjours hospitaliers, que ce soit lors du traitement d'une poussée ou pour l'administration de certains traitements de fond. Il est rendu possible par le développement des réseaux de santé et des CRC SEP, la formation des soignants et le développement d'une prise en charge plus collaborative entre les acteurs de santé.

La prise en charge ambulatoire permet également de pallier certaines contraintes organisationnelles que rencontrent aujourd'hui les hôpitaux du fait du manque de personnel, situation impactant l'ensemble des activités de soins.

.../...

Néanmoins, le suivi ambulatoire comporte aussi des contraintes organisationnelles à la fois pour les soignants et les patients. Ces derniers devront être parfaitement éduqués à leur prise en charge (intérêt du traitement, du suivi biologique associé, du suivi radiologique, etc.) et à l'observance de leur traitement et de leur suivi.

En évoquant les téléconsultations et le suivi IRM, qui ne sont que 2 exemples, nous souhaitons pointer les difficultés et les contraintes du suivi ambulatoire. Le développement des téléconsultations qui a suivi la période du Covid-19 fait partie de l'actuelle prise en charge ambulatoire des patients. Cela permet de limiter le déplacement des patients, parfois compliqué pour les plus handicapés ou les plus éloignés. Toutefois, il reste nécessaire de veiller à la réalisation au moins annuelle d'une consultation neurologique en présentiel, l'examen régulier du patient restant primordial pour la qualité du suivi. En effet, la détection des troubles associés à la SEP et leur prise en charge symptomatique demandent une interaction directe avec le patient. Si l'examen clinique du patient doit être régulier, il en est de même pour la surveillance radiologique qui doit comprendre au minimum une IRM cérébrale annuelle. L'absence d'injection de gadolinium est possible si le suivi est réalisé de façon annuelle, en l'absence de poussées, de switchs thérapeutiques ou d'autres indications retenues par le radiologue ou le neurologue. Les contraintes et les enjeux de cette surveillance IRM, que le patient doit comprendre et connaître, sont de dépister la persistance d'une activité inflammatoire et de détecter de potentiels effets indésirables rares. Il est préconisé aux patients d'effectuer leur suivi dans le même centre d'imagerie, d'abord pour faciliter les examens comparatifs, le stockage des examens antérieurs du patient est ainsi optimal, ensuite pour éviter les changements de paramètres des machines (champ magnétique et séquences différents) qui pourraient diminuer la qualité de l'examen comparatif.

Selon le niveau de handicap du patient, les acteurs de ces soins ambulatoires peuvent être plus ou moins nombreux. Si ce type de soins est à privilégier, certaines situations peuvent nécessiter une hospitalisation car le tout-ambulatoire n'est pas adapté à la prise en charge de certaines complications aiguës (infections urinaires hautes, chutes, fractures, autres complications de décubitus*, par exemple). Quand le nombre des intervenants auprès du patient dépasse ceux des suivis neurologique et radiologique classiques, il est important que les soignants se coordonnent en réseau de soins. C'est alors tout l'enjeu d'une prise en charge multidisciplinaire adaptée.

Le tout-ambulatoire ne doit pas conduire à une banalisation de la pathologie, qui reste une maladie dont l'évolution est potentiellement sévère. Les soignants peuvent faire face à des difficultés pour organiser une prise en charge qui exige de multiples intervenants dans un temps circonscrit. Des délais nuisibles à la qualité de la prise en charge peuvent alors survenir.

Enfin, les soins en ambulatoire peuvent réduire les interactions entre les patients, comme cela existe lors des hospitalisations de jour. Il est conseillé aux patients de prendre contact avec les structures associatives qui leur permettent d'échanger. Les soins ambulatoires doivent rester une priorité dans la prise en charge des patients atteints de SEP, mais il nous faut garder à l'esprit que cela requiert une organisation optimisée des soignants et la participation active du patient et des proches (en contact avec une structure hospitalière).

¹ CRC SEP Île-de-France Ouest, CHI Poissy-Saint-Germain-en-Laye.

² Unité IRM 3T recherche, neuroradiologie, CHU de Lille; UMR Inserm 1172, Neuroscience et cognition, CRC SEP Lille, CHU de Lille.

Des visites supplémentaires peuvent être sollicitées pour avoir des d'informations, pour préparer la reprise pendant un arrêt de travail ou en cas de difficultés à son poste.

Impossibilité temporaire de travailler : l'arrêt de travail

Lorsque l'exercice d'une activité professionnelle n'est pas possible en raison de nouveaux symptômes ou de soins, le médecin traitant ou le neurologue prescrit un arrêt de travail. Pour les salariés du privé, l'arrêt de travail en lien avec une ALD peut être renouvelé jusqu'à une durée de 3 ans sans jours de carence (au lieu de 6 mois sans ALD). Le renouvellement est fait par le médecin traitant. Les indemnités journalières représentent 50 % du salaire journalier de base

calculé sur la moyenne des salaires bruts des 3 derniers mois et soumis à un plafond. Le maintien du salaire intégral ou partiel pendant l'arrêt est parfois assuré par l'entreprise du fait de la convention collective de branche professionnelle ou d'un accord interne. Pour les fonctionnaires, le congé maladie ordinaire maintient le plein salaire pendant 3 mois. Si l'arrêt doit se prolonger au-delà de 3 mois, il est important de demander un congé longue maladie (CLM) qui permet de rester à plein traitement pendant 1 an. Pour cela, un certificat du médecin traitant ou du neurologue explicitant l'état de santé du fonctionnaire est étudié par le comité médical. Le CLM peut être renouvelé jusqu'à une durée de 3 ans. Les 2 dernières années seront indemnisées à mi-traitement.

Diminution temporaire du temps de travail : le temps partiel

L'état de santé ou les soins peuvent nécessiter d'alléger son temps de travail hebdomadaire pendant une période. Cela peut permettre une reprise progressive après un arrêt ou un maintien de son activité en présence d'une fatigabilité accrue. Avec le temps partiel, les fonctionnaires peuvent travailler de 50 à 90 % de leur temps de travail habituel, et les salariés du privé, de 10 à 90 %.

Pour les salariés du privé, la demande, faite par le médecin traitant ou le neurologue, doit être validée par le médecin du travail, acceptée par l'employeur et par le médecin-conseil de l'Assurance maladie.

Pour les fonctionnaires, la demande passe par un certificat détaillé destiné au comité médical. Elle est ensuite validée et renouvelée par ce même comité. La durée est de 1 an, renouvelable au cours de sa carrière après une reprise à temps plein d'au moins 1 an. Au-delà de 1 an de temps partiel thérapeutique, si l'allègement du temps de travail doit être poursuivi, il conviendra de mettre en place un autre dispositif : l'invalidité pour les salariés du privé ou le CLM fractionné pour les fonctionnaires.

Pour les salariés du privé, le médecin-conseil peut proposer une invalidité de

première catégorie. Si la personne est en progrès et pense pouvoir reprendre à plein temps, elle peut faire appel de cette décision pour prolonger le temps partiel. Il est important de le faire dans le mois qui suit la notification de l'Assurance maladie transmise par courriel. L'invalidité est accordée si la capacité de travail ou de gain est réduite d'au moins deux tiers (66 %). La pension sera de 30 % du salaire annuel moyen calculé à partir des 10 meilleures années de salaire dans la limite du plafond annuel de la Sécurité sociale. Elle peut être complétée par une prévoyance. L'assurance des crédits peut prendre en charge les remboursements en cas d'invalidité selon les contrats. Il est possible de continuer à travailler à condition que les revenus cumulés restent inférieurs à ceux perçus avant l'invalidité.

Pour les fonctionnaires, le CLM fractionné permet de travailler à temps partiel de façon prolongée. Les demi-journées non travaillées chaque semaine sont indemnisées dans le cadre d'un CLM. Un certificat médical du neurologue traitant décrivant l'état de santé est nécessaire. Le protocole de soins réalisés pendant les demi-journées non travaillées est précisé sur le certificat. Il peut s'agir, par exemple, de kinésithérapie et de soins médicaux mais aussi d'autoentraînement par activités physiques

(exercices, étirements, relaxation), manuelles ou cognitives. La fatigabilité seule n'est pas suffisante administrativement pour le CLM fractionné. La demande sera évaluée par le comité médical. En cas de CLM fractionné, le fonctionnaire perçoit un plein salaire pour les jours non travaillés si le congé est inférieur à 1 an au cours des 4 ans précédant la date de calcul. Au-delà, les jours de CLM fractionné seront rémunérés à mi-salaire.

Inaptitude au poste

Il arrive que le médecin du travail ou de prévention évalue que la santé du professionnel n'est plus compatible avec son poste de travail. Il existe alors plusieurs dispositifs pour favoriser le maintien dans l'emploi, comme le bilan de compétences, l'accès facilité à des formations, des essais encadrés sur de nouveaux postes. Si le professionnel dispose de la RQTH, le médecin du travail ou de prévention sollicite Cap emploi pour ces démarches.

Si le reclassement n'est pas possible malgré ces dispositifs, le salarié est alors licencié pour inaptitude. S'il ne peut plus travailler, il peut demander l'invalidité catégorie 2 ou 3. Le fonctionnaire est mis en retraite pour invalidité.

Si, du fait d'une maladie, une personne n'a pas ou plus accès à l'emploi et perçoit un revenu faible, elle

peut demander auprès de la MDPH l'allocation adulte handicapé. L'AAH peut être demandée pour compléter la pension d'invalidité, si les revenus sont inférieurs au montant de l'AAH.

Quels sont les dispositifs pour compenser une diminution de capacités ?

Carte mobilité inclusion

Pour faciliter les déplacements, il est possible de demander une carte mobilité inclusion (CMI) auprès de la MDPH. La CMI "priorité" permet d'éviter les files d'attente et d'avoir une place assise. Elle est accordée quand la station debout est pénible. La CMI "stationnement" donne accès aux stationnements réservés aux personnes à mobilité réduite (ils sont plus accessibles et parfois gratuits). Elle est délivrée aux personnes dont le périmètre de marche (nombre de mètres réalisés d'une traite sans s'arrêter) est inférieur à 200 mètres. La CMI "invalidité" est accordée aux personnes qui ont besoin d'une assistance dans au moins 2 actes essentiels de la vie courante (se déplacer, se laver, s'habiller, manger), ce qui correspond pour la MDPH à un taux d'incapacité de 80 %. Elle offre les avantages de la CMI "priorité" enrichie de réductions dans les transports et d'avantages fiscaux (1 demi-part fiscale).

Aides techniques

Les aides techniques peuvent permettre de maintenir l'autonomie en limitant les conséquences au quotidien de certains symptômes. Elles peuvent être financées selon leur nature par plusieurs organismes à solliciter chacun par une démarche spécifique :

- l'Assurance maladie à partir d'une prescription médicale (médecin traitant, neurologue, médecin de médecine physique et réadaptation) ;
- la MDPH à partir des 2 formulaires pour la prestation de compensation du handicap (PCH) avec les mêmes conditions d'accès que la CMI "invalidité". Attention : la MDPH répond aux demandes sur devis et non sur facture. Il est indispensable d'attendre sa réponse avant d'engager des frais ;
- l'Agefiph ou le FIPHFP (fonds destinés à l'emploi des personnes en situation de handicap) à la demande du médecin du travail si l'aide technique est utilisée pour le travail. Par exemple, la mise en place de commandes au volant sur véhicule peut être financée par la MDPH mais également par l'Agefiph pour un salarié ou le FIPHFP pour un fonctionnaire si le véhicule est utilisé pour se rendre sur son lieu de travail.

Aides humaines

Quand l'aide d'une tierce personne est nécessaire pour les actes essentiels de la vie, un infirmier ou un aide-soignant peuvent intervenir pour l'aide à la toilette, l'habillage, la dispensation des médicaments. Ces aides peuvent intervenir rapidement sur prescription d'un médecin et être financées par l'Assurance maladie. Un auxiliaire de vie ou un aidant familial peut, par exemple, intervenir pour les repas, les courses, les sorties, et être financé par la PCH. L'invalidité catégorie 3 de l'Assurance maladie comprend également un financement pour une aide humaine qui est prise en compte par la MDPH.

Où trouver des informations ?

Ainsi, il existe de nombreux dispositifs pour les personnes ayant une ALD ou une diminution d'autonomie. Pour pouvoir en bénéficier, il est important de savoir où s'adresser et comment. Les interlocuteurs principaux sont l'Assurance maladie par l'intermédiaire des médecins traitants, les services de santé au travail et Cap emploi (accessible avec la RQTH), et la MDPH à solliciter autant de fois que nécessaire.

Conclusion

La surveillance de la SEP est un processus complexe et continu impliquant une combinaison d'examens

Conseils et informations auprès des :

- Médecins traitants et du travail
- Travailleurs sociaux de l'Assurance maladie, la MDPH, les réseaux SEP, les CRC SEP et les services de médecine physique et de réadaptation (MPR)
- Associations de patients
- Juristes de la ligne téléphonique Santé Info
Droits : 01 53 62 40 30
- Sites du gouvernement :
<https://sante.gouv.fr>
<https://www.monparcours handicap.gouv.fr>
<https://www.service-public.fr>

médicaux, d'imagerie, d'évaluation des symptômes et de suivi étroit avec les professionnels de santé permettant d'assurer un contrôle adéquat de la maladie, mais aussi de prévenir les éventuels risques associés aux traitements modificateurs de la maladie. Elle passe par une prise en charge pluridisciplinaire. Une surveillance régulière permet une gestion proactive de la maladie, offrant ainsi une meilleure qualité de vie aux personnes atteintes de SEP. La chronicité et le retentissement sur la vie quotidienne conduisent à une forte implication du patient. Cette implication active est une clé du succès des thérapeutiques,

car elle favorise l'adhésion, l'observance et un suivi optimal.

Enfin, il est à rappeler qu'en 2016, des centres de ressources et de compétences dans la sclérose en plaques (CRC SEP) ont été labellisés. Ces structures sont à la disposition de tous les professionnels de santé et des patients atteints de SEP. Il ne faut pas hésiter à s'appuyer sur leur expertise aux moments clés que sont le diagnostic, l'introduction du premier traitement de fond, le recours à des traitements hautement actifs, la persistance d'activité sous traitement et la modification de la séquence thérapeutique en fonction des projets de vie des patients.



La SEP est devenue ambulatoire. Quelles sont les conséquences pour la prise en charge des soins infirmiers ?

Marylène Jacq-Foucher
vous répond.



PENSÉE PHILOSOPHIQUE

Régis Aubry

Plus que surveiller la maladie via des examens complémentaires, il s'agit de suivre, d'accompagner les personnes dans leur parcours de souffrance et de vie avec la maladie. Ce suivi est le gage de la confiance ; il permet l'adaptation des traitements et facilite l'adhésion des personnes à ces traitements qui ne sont pas anodins.

CHAPITRE 8

Quels sont les traitements ?



Kévin Bigaut
Strasbourg¹



David-Axel Laplaud
Nantes²

Il existe 3 grands types de traitements dans la SEP :

- le traitement des poussées qui a pour but de diminuer l'intensité des signes neurologiques et de diminuer la durée de l'attaque inflammatoire ;
- les traitements de fond qui permettent de ralentir l'évolution de la maladie ;
- les traitements symptomatiques qui ont pour objectif d'atténuer les symptômes de la maladie, réduire la gêne quotidienne et améliorer la qualité de vie du malade.

¹Service de neurologie, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, CIC BMNST Inserm 1434, Strasbourg.

²Service de neurologie, CHU de Nantes, CR2TI Inserm 1064, CIC 1314, Nantes.

Traitements des poussées

Lors d'une poussée, le traitement de corticoïdes est à forte dose (bolus) afin de diminuer rapidement l'inflammation et de faire régresser les symptômes récents. Il permet de diminuer la durée et l'intensité des symptômes. Les corticoïdes s'administrent à forte dose (habituellement entre 500 et 1 000 mg/j) sur une durée de 3 ou 5 jours selon les symptômes, les patients et la gravité des poussées. Cependant, toutes les poussées ne nécessitent pas un traitement par corticoïdes. C'est notamment le cas des poussées peu invalidantes (sensitives, par exemple). Dans ces cas précis, cela n'empêche pas la récupération.

Il existe plusieurs modes d'administration des corticoïdes, pour une même efficacité, qui sont la voie intraveineuse (i.v.) ou la voie orale. La décision d'administrer ou non, la durée et le mode d'administration (i.v. ou orale) est prise par le neurologue au cas par cas.

Les corticoïdes étant de puissants anti-inflammatoires, un bilan biolo-

gique et une analyse d'urine peuvent être faits avant leur prise afin de s'assurer de l'absence d'infection selon le contexte clinique du patient. Sur une administration courte, il y a peu d'effets indésirables. On retrouve néanmoins des troubles du sommeil avec une insomnie, un risque d'infection (limité par la prise de sang et l'examen clinique avant les corticoïdes), un déséquilibre du diabète et, exceptionnellement, la survenue de troubles psychiatriques aigus. On peut ressentir en cas d'administration en i.v. un goût métallique dans la bouche le temps de la perfusion.

Lorsque l'effet des corticoïdes n'est pas celui attendu (absence de début d'amélioration après plusieurs jours), des échanges plasmatiques ou plasmaphèreses sont parfois réalisés lors de poussées sévères. Il s'agit d'une filtration du sang du patient qui va éliminer les molécules inflammatoires en remplaçant du plasma par un produit analogue. Une plasmaphérèse est habituellement réalisée 3 à 7 fois au cours d'une hospitalisation.



NEUROLOGUE

***Le bon traitement au bon moment :
comment résoudre cette équation ?***

Éric Thouvenot¹



Malgré la nature extrêmement hétérogène de la SEP au niveau physiopathologique, clinique, radiologique ou évolutif, l'une des réalités fondamentales est que les traitements de fond actuels réduisent le risque d'activité de la maladie à court et moyen terme et ainsi le risque de progression du handicap lié aux poussées. Plusieurs études ont également démontré qu'un traitement précoce réduit le risque de progression de handicap au long cours. Ainsi, dans la grande majorité des cas, une fois le diagnostic de SEP confirmé, c'est le "bon moment". La question à résoudre dans ce domaine serait plutôt "jusqu'à quand ?", et plusieurs études en cours cherchent à déterminer le moment à partir duquel poursuivre les traitements serait futile.

La question est alors réduite au "bon traitement, pour le bon patient", celle de la stratégie thérapeutique, entre escalade et induction thérapeutiques. Pour cela, les soignants doivent prendre en compte la sévérité de la maladie et les caractéristiques propres de chaque patient (le terrain), afin d'optimiser le sacro-saint rapport bénéfice/risque de la prise en charge. Les risques des traitements immunosuppresseurs sont principalement les infections et les cancers, mais les traitements les plus puissants ne présentent pas forcément plus de risque pour telle ou telle personne.

De plus, il est indispensable de prendre en compte spécifiquement les besoins du patient et ses préférences personnelles, de même que les cas particuliers comme la grossesse, qui demande bien sûr une attention particulière chez les femmes en âge de procréer, ou les patients atteints d'autres pathologies ayant leurs propres traitements. L'inclusion du patient dans le processus décisionnel devient alors essentielle pour atteindre un consensus et construire un plan personnalisé de soins répondant à ses attentes.

¹ CHU de Nîmes, université de Montpellier.

Traitements de fond

Les traitements de fond consistent en des traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs. Leur but est de limiter la fréquence, au mieux de prévenir, des poussées et l'apparition de nouvelles lésions à l'IRM, mais aussi de réduire les risques de handicap à long terme. Ils sont surtout utilisés dans les formes de SEP rémittente-récurrente, mais on peut aussi les prescrire dans les formes secondairement progressives lorsqu'il existe une activité de la maladie associée (présence d'une poussée ou de nouvelles lésions en IRM).

Le choix du traitement, qui se fait en concertation entre le patient et le neurologue, prend en compte l'activité de la maladie, les modalités de prise des médicaments et les représentations du patient.

Les traitements sont classés en 2 groupes en fonction de leur efficacité :

- **les traitements d'efficacité modérée**, qui comprennent les traitements injectables (acétate de glatiramère, interférons) et les traitements oraux (tériflunomide, diméthylfumarate, diroximelfumarate) ;

- **les traitements de haute efficacité**, qui comprennent les traitements injectables (natalizumab, ocrélizumab, ofatumumab) ou oraux (fingolimod, ponésimod, cladribine). Lorsque le patient échappe à ces traitements, c'est-à-dire lorsque les traitements sont sans effet, le médecin peut être amené à prescrire (rarement) des traitements de secours comme la mitoxantrone ou la greffe de cellules souches hématopoïétiques*.

Comme ces traitements baissent l'immunité, ils nécessitent une surveillance biologique, en particulier des globules blancs (lymphocytes) et un bilan préthérapeutique large.

Traitements d'efficacité modérée : instauration, modalités d'administration, effets indésirables possibles

Les traitements d'efficacité modérée sont mis en place lorsque la maladie est peu active, sans facteurs de mauvais pronostic. Ce sont :

- **l'acétate de glatiramère** : traitement immunomodulateur par i.v. en sous-cutané (s.c.) 3 fois/semaine. Les effets indésirables principaux sont des réactions au point d'injection. Ce traitement est possible pendant la grossesse ;
- **les interférons** : traitements immunomodulateurs par voie injectable en s.c. ou intramusculaire 3 fois/semaine ou 1 fois/semaine ou tous les 15 jours. Les effets indésirables les plus fréquents sont des syndromes pseudogrippaux dans les suites des injections. Ces traitements sont possibles pendant la grossesse ;
- **le tériflunomide** : traitement immunosuppresseur oral en 1 prise/jour nécessitant une contraception efficace (traitement tératogène) et une surveillance biologique (risque de toxicité hépatique) ;
- **les fumarates (diméthylfumarate, diroximelfumarate)** : traitements immunosuppresseurs oraux

avec 2 prises/jour. Ils nécessitent une surveillance biologique en raison d'un risque de lymphopénie* prolongée. À la suite de cette lymphopénie, il peut y avoir des complications infectieuses. Il est possible de poursuivre le traitement jusqu'à la découverte de la grossesse.

Traitements de haute efficacité : instauration, modalités d'administration, effets indésirables possibles

Les traitements de haute efficacité sont mis en place d'emblée dans les formes très actives cliniquement ou radiologiquement ou lorsque le patient présente des facteurs de mauvais pronostic sur le bilan initial ou en cas d'évolution de la pathologie (poussées ou nouvelles lésions IRM) sous traitement d'efficacité modérée. Ils nécessitent un bilan préthérapeutique large pour limiter les complications ainsi qu'une mise à jour des vaccinations. Ce sont :

- **les inhibiteurs de sphingosine-1-phosphate** : traitements immunosuppresseurs oraux entraînant une séquestration des lymphocytes dans les ganglions (limitant donc leur passage à travers la barrière hématoencéphalique en diminuant le nombre de lymphocytes circulants)



TÉMOIGNAGE : NEUROLOGUE

Quelle est la place des médecines alternatives et complémentaires dans la prise en charge de la SEP ?



Olivier Casez¹

Il est préférable d'utiliser le terme "complémentaire" plutôt que "alternative" pour toutes ces médecines non conventionnelles. En effet, elles ne viennent pas s'opposer aux prises en charge conventionnelles et peuvent, chez certains patients, apporter une amélioration de leurs symptômes au quotidien. On parle de "médecine intégrative" lorsque l'on combine médecine conventionnelle, médecines complémentaires et le fait de prendre soin de soi (par l'alimentation et l'exercice physique, par exemple), terme soulignant l'importance de ces démarches très globales en vue d'un mieux-être.

Une très large majorité des patients souffrant d'une SEP, plus de 90 %, a recours à des médecines complémentaires (acupuncture, phytothérapie, biofeedback, hypnothérapie, homéopathie, ostéopathie, qi gong, médecine ayurvédique, sophrologie, yoga... il en existe plus de 400 référencées par l'OMS). Cela met en évidence à la fois l'étendue des besoins non couverts par les prises en charge classiques et l'implication des patients dans leurs soins. Ces médecines sont le plus souvent sollicitées pour diminuer les douleurs, mieux gérer son énergie et sa fatigue, améliorer son bien-être. Les risques de ces médecines se limitent à de rares carences (alimentaires, mais aussi sociales) et à une dérive financière étant donné leur non-remboursement.

En pratique, les témoignages concernant les médecines complémentaires sont authentiques. Cependant, ces expériences positives restent individuelles et non généralisables à l'ensemble des patients atteints de SEP. En effet, les études évaluant leurs effets ont de fortes limites méthodologiques réduisant la portée des éléments qu'elles avancent. Cependant, plutôt que de les bannir, mieux vaut encourager les patients dans leur démarche et leurs initiatives afin qu'ils puissent se faire leur propre avis et vivre leur expérience, car ils sont les principaux concernés par leur pathologie.

¹ Service de neurologie, pathologies inflammatoires du système nerveux, CRC SEP Grenoble, CHU Grenoble Alpes, TIMC, T-RAIG (Translational Research in Autoimmunity and Inflammation Group), université Grenoble Alpes, Grenoble.

à raison de 1 prise/jour. La première administration se fait en hospitalisation de jour pour surveillance en raison d'effets indésirables cardiologiques (réduction de la fréquence cardiaque) pour le fingolimod. Il n'est pas nécessaire d'hospitaliser le patient pour le ponésimod. Ces traitements nécessitent une surveillance biologique régulière (lymphopénie secondaire) et une surveillance ophtalmologique. Ces traitements ne sont pas compatibles avec la grossesse ;

- **la cladribine** : immunosuppresseur global qui se prend par voie orale sous forme de cycles, 2 semaines de traitement la 1^{re} année puis 2 semaines la 2^e année. Une surveillance biologique rigoureuse est indispensable. Il nécessite un moyen de contraception jusqu'à 6 mois après la prise du traitement pour les femmes et les hommes atteints de SEP ;

- **le natalizumab** : traitement bloquant le passage des lymphocytes à travers la barrière hématoencéphalique. C'est un traitement injectable à raison de 1 injection i.v./mois ou de 2 injections s.c./mois, avec une surveillance biologique pour la tolérance du traitement (bilan hépatique et leucocytes). Il peut être administré à domicile sous couvert d'une hospitalisation à domicile avec un contrôle hospitalier régulier (entre

3 et 6 mois). C'est un traitement bien toléré, dont la complication la plus grave est la leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) et pour laquelle le risque augmente en cas de sérologie positive au virus JC*, de taux élevé de l'index JC (taux d'anticorps) et avec le nombre d'injections. Ce risque est évalué par prise de sang et IRM. Si le risque est élevé, il est proposé un arrêt du traitement. Le traitement peut être poursuivi jusqu'à la fin du 2^e trimestre de la grossesse ;

- **l'ocrelizumab** : anticorps qui cible et détruit les lymphocytes B. Il s'administre en 1 perfusion/6 mois au cours d'une hospitalisation en hôpital de jour. Il est bien toléré, avec parfois des réactions à la perfusion qui nécessitent une surveillance hospitalière de quelques heures. Il est très utilisé chez les patients ayant une forme agressive de SEP et chez lesquels on ne peut donner de natalizumab. La grossesse est déconseillée durant les 2 mois après la perfusion ;

- **l'ofatumumab** : traitement équivalent à l'ocrelizumab. C'est un anticorps ciblant les lymphocytes B. Il s'administre par voie s.c. tous les mois, à domicile. Il est possible de poursuivre le traitement jusqu'à la découverte de la grossesse.

Traitements de secours

Les traitements de secours sont très rarement utilisés. Ils peuvent être prescrits en cas d'échappement à un traitement de haute efficacité (poussées, présence de nouvelles lésions). Ils nécessitent également un bilan préthérapeutique large du fait de leur effet immunosuppresseur. Ce sont :

- **la mitoxantrone** : traitement cytotoxique de type chimiothérapie administré par i.v., à l'hôpital à raison de 1 fois/mois. Il nécessite une surveillance biologique en raison d'un risque d'aplasie* (baisse du taux de globules blancs) et une surveillance cardiologique et hématologique régulière. Un moyen de contraception est nécessaire durant les 4 mois après la perfusion pour les femmes et de 6 mois pour les hommes ;
- **la greffe de cellules souches hématopoïétiques*** : traitement qui consiste à détruire complètement le système immunitaire du patient puis à le remplacer par ses propres cellules souches. Ce traitement est assez lourd et nécessite une hospitalisation d'une dizaine de jours en secteur stérile hématologique en raison de l'aplasie associée au traitement et au risque d'infection opportuniste. Il n'est

réalisé que dans de très rares cas et dans des centres spécialisés.

Traitements des formes secondairement progressives

Lorsque la personne a évolué vers une forme secondairement progressive mais avec des poussées surajoutées, on peut envisager de mettre en place ou de poursuivre les traitements des formes récurrentes-rémittentes. Il existe d'autres traitements immunosuppresseurs utilisés spécifiquement dans les formes secondairement progressives, en particulier en cas de poussées persistantes ou d'activité de la maladie à l'imagerie comme :

- **l'ocrélizumab (cf. précédemment) et le rituximab** : traitements qui peuvent être prescrits dans les formes secondairement progressives "actives", c'est-à-dire avec des poussées ou avec l'apparition de nouvelles lésions en IRM ;
- **le mycophénolate mofétil** : traitement immunosuppresseur oral nécessitant une surveillance biologique. C'est un médicament également prescrit lors de greffes d'organe. Il est de moins en moins utilisé.



QUESTION OUVERTE

***Personnaliser le traitement de la SEP
à l'aide de l'intelligence artificielle ?
Promesses et mythes***

Mikaël Cohen¹
Stanislas Demuth²



L'intelligence artificielle (IA) consiste en des algorithmes automatisant des tâches intellectuelles. La puissance de calcul des ordinateurs actuels ouvre la perspective d'une IA qui pourrait prendre en compte toutes les particularités qui rendent chaque patient unique pour pronostiquer l'évolution de la maladie et déterminer le traitement susceptible de mieux la contrôler. Il est possible, par exemple, d'identifier des profils d'atteinte des différentes régions cérébrales sur l'IRM qui pourraient prédire la réponse aux traitements ou le degré de handicap quelques années après le début de la maladie, ce qui aiderait à choisir l'intensité du premier traitement de fond. La plus grande limite vient du besoin d'une très grande quantité de données de grande qualité et homogènes pour la tâche que l'IA doit apprendre. De grandes bases de données sont actuellement constituées, comme celle de l'Observatoire français de la sclérose en plaques (OFSEP), auxquelles chaque patient est invité à participer. Plus ces bases seront riches et détaillées, plus l'IA pourra perfectionner son apprentissage en ayant la possibilité de prévoir tous les scénarios possibles dans l'évolution de la maladie. La recherche vise à identifier quelles sont les informations les plus pertinentes parmi les marqueurs sanguins, l'IRM ou les recueils de données via des objets connectés.

Même si l'IA a d'énormes capacités de calcul, il y a des informations qu'elle ne pourra jamais prendre en compte et il n'est pas raisonnable d'envisager qu'elle puisse un jour suppléer l'expertise médicale et la relation entre le patient et le soignant. En revanche, l'IA pourrait constituer un outil à la disposition du médecin pour optimiser la prise en charge et représenterait alors une intelligence plutôt "augmentée" qu'artificielle.

¹CRC SEP Neurologie Pasteur 2, CHU de Nice, université Côte d'Azur, UMR2CA (URRIS), Nice.

²Inserm U1064, Centre de recherche en transplantation et immunologie translationnelle, Nantes université, Inserm U1119, Biopathologie de la myéline, neuroprotection et stratégies thérapeutiques, université de Strasbourg.

Traitements des formes primaires progressives

À ce jour, un seul traitement immuno-suppresseur peut être prescrit dans les formes primaires progressives : l'ocrélizumab. Son efficacité a été démontrée, mais est faible avec un ralentissement de la progression du handicap d'environ 20 %. Il n'est pas remboursé dans cette indication. On utilise alors le rituximab qui a des propriétés proches. Le rituximab est réservé aux patients ayant une forme active de SEP progressive, c'est-à-dire qui soit font des poussées, soit ont une aggravation du nombre de lésions sur une IRM récente. Il s'agit d'un anti-corps qui cible et permet de détruire une partie du système immunitaire représenté par les lymphocytes B. Il est utilisé dans de nombreuses maladies inflammatoires (rhumatismes inflammatoires, maladies du sang). Il s'administre en 1 perfusion/6 mois au cours d'une hospitalisation en hôpital de jour. Il est bien toléré, avec parfois des réactions à la perfusion qui nécessitent une surveillance hospitalière.

Traitements symptomatiques

Les traitements symptomatiques permettent d'améliorer, de stabiliser ou de soulager les symptômes de la SEP. Ils n'ont cependant pas d'effet sur le cours de la maladie.

Traitement de la fatigue

Il n'existe pas de traitements médicamenteux spécifiques de la fatigue. En revanche, l'activité physique régulière en endurance adaptée aux capacités du patient a montré des effets positifs sur la fatigue liée à la SEP. Des séances régulières sont à privilégier, si possible au moins 2 à 3 fois/semaine, et d'une durée de 20 à 30 minutes. L'activité peut être variée et reste au choix du patient (marche, danse, aquagym, natation, cyclisme, yoga, etc.). Des programmes de réentraînement à l'effort peuvent être proposés.

Traitements des troubles de la marche

Les troubles de la marche dans la SEP peuvent être secondaires à une perte de la force des membres inférieurs (déficit moteur), à une spasticité (rigidité) ou encore à des troubles de l'équilibre.

Le traitement principal est la kinésithérapie. Des étirements sont réalisés pour lutter contre la spasticité et un renforcement musculaire pour limiter le déficit moteur. Des exercices de coordination et de travail de la proprioception (la perception de ses membres et articulations dans l'espace) sont réalisés pour limiter les troubles de l'équilibre.

La spasticité peut être traitée par des médicaments myorelaxants per os (oraux) comme le baclofène ou le dantrolène. La posologie de ces traitements est augmentée progressivement afin d'éviter l'apparition ou l'aggravation d'un déficit moteur préexistant. Lorsque ces traitements sont insuffisants, une pompe intrathécale* de baclofène peut être posée. Cette pompe permet de libérer directement du baclofène là où circule le liquide cébrospinal. Si la spasticité touche seulement quelques groupes musculaires, des injections ciblées de toxine botulique sont aussi possibles. Le cannabis thérapeutique est en cours d'évaluation dans la prise en charge de la spasticité douloureuse.

La fampridine peut aussi être utilisée pour les troubles de la marche liés à la SEP. Elle favorise la transmission de l'influx nerveux et permet, lorsque le patient est répondeur après un essai

de 10 à 15 jours, d'améliorer la distance et la vitesse de marche.

Traitements des douleurs neuropathiques

Les traitements des douleurs neuropathiques visent à réduire et à rendre tolérables ces symptômes. Ces traitements sont de plusieurs classes :

- les antiépileptiques tels que la gabapentine et la prégabaline ;
- les antidépresseurs tels que la duloxétine et l'amitriptyline ;
- les benzodiazépines telles que le clonazépam, par exemple.

La posologie de ces traitements est augmentée progressivement afin de diminuer la survenue d'effets indésirables. L'efficacité n'est évaluée qu'après plusieurs semaines car leur effet antalgique n'est pas immédiat, en dehors des benzodiazépines qui agissent un peu plus rapidement.

Les névralgies faciales sont traitées par des antiépileptiques de type carbamazépine ou lacosamide.

Traitements des troubles sphinctériens

Les troubles sphinctériens peuvent être de plusieurs ordres : hyperactivité vésicale, rétention urinaire, troubles digestifs et troubles sexuels.

Hyperactivité vésicale

Le traitement repose sur les anticholinergiques tels que la fésotérodine, l'oxybutynine et le chlorure de tropium. Avant d'introduire ces traitements, il est nécessaire de vérifier l'absence de résidu postmictionnel (vidange incomplète de la vessie) qui pourrait être aggravé par les anticholinergiques, donc favoriser les infections urinaires. Des traitements non médicamenteux sont aussi possibles comme la stimulation du nerf tibial postérieur.

Rétention urinaire

Les traitements alphas bloquants peuvent être utilisés comme la tamsulosine ou l'alfuzosine. Cependant, le traitement de choix reste les autosondages intermittents qui permettent une bonne vidange de la vessie et limitent les infections urinaires par rétention urinaire.

Troubles digestifs

Ils peuvent être à l'origine d'une constipation et, bien plus rarement, d'une incontinence fécale. Pour la constipation, en plus d'une adaptation de l'alimentation (équilibrée, riche en fibres, pruneaux, hydratation

suffisante, etc.), des laxatifs sont utilisés (ispaghul, macrogol, etc.) ou des lavements. Pour l'incontinence fécale, des tampons obturateurs peuvent être utilisés.

Troubles sexuels

Ils nécessitent une prise en charge globale adaptée du fait de l'origine multifactorielle de ces troubles. Pour les femmes, des crèmes lubrifiantes ou certains sex-toys (stimulateurs clitoridiens à air pulsé, par exemple) peuvent être utilisés. Si des douleurs neuropathiques sont ressenties, les traitements antalgiques décrits précédemment peuvent être utilisés. Pour les hommes, les troubles érectiles peuvent être traités par des inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 comme le tadalafil ou le sildénafil. Des injections intracaverneuses sont aussi possibles. Ces traitements sont pris ou réalisés avant l'acte sexuel. Il est aussi possible de réaliser des thérapies par ondes de choc permettant de créer de nouveaux vaisseaux sanguins dans les corps caverneux et d'améliorer l'érection. L'avantage de cette technique est que l'effet est prolongé.

Traitements des troubles cognitifs

Il n'existe pas de traitements médicamenteux des troubles cognitifs liés à la SEP. Cependant, après une évaluation lors d'un bilan neuropsychologique précisant les troubles, des sessions individuelles ou collectives de remédiation cognitive* peuvent être mises en place auprès d'un neuropsychologue ou d'un orthophoniste. Ces sessions ont pour

objectifs de rééduquer ces troubles et de mettre en place des stratégies de compensation.



Quelle est la place
de la recherche
thérapeutique
en France ?
Les projets
collaboratifs, Primus et FCRIN.

Gilles Edan vous répond.



PENSÉE PHILOSOPHIQUE

Régis Aubry

Traiter n'est pas guérir lorsque l'on parle de SEP, mais limiter les poussées, réduire les symptômes voire ralentir la maladie via des traitements de fond qui ne sont pas dénués d'effets délétères. Pour ces 3 formes de traitements, le consentement éclairé par des échanges entre médecin et malade et libre, respectueux de l'avis des patients est une nécessité.

CHAPITRE 9

Vivre au quotidien avec la SEP



Laurence Gignoux
Lyon¹



Xavier Moisset
Clermont-Ferrand²

Comment vivre au quotidien lorsqu'on souffre d'une SEP ou d'une maladie apparentée ? C'est une question que se posent tous les patients. Face à ce type de question, les médecins précisent souvent qu'il faut essayer de vivre le plus normalement possible.

Vivre le plus normalement possible lorsqu'on a cette affection constitue un véritable état d'esprit à acquérir dès le début de la maladie. En effet, le diagnostic de SEP ou de NMOSD représente un véritable bouleversement tant sur la vie personnelle, familiale, sociale que professionnelle. Les problématiques du quotidien revêtent une grande importance. Qu'elles concernent l'alimentation, les activités sportives, la conduite automobile, la sexualité, le travail, le logement, les aides sociales, la gestion du handicap, etc., elles conditionnent la qualité de vie du patient et sa capacité à se projeter dans l'avenir.

En fonction de la forme de la maladie, du degré de fatigue et des différents symptômes présents, les patients recherchent les moyens de s'adapter au mieux dans leur quotidien. Beaucoup de professionnels formés et de ressources existent, mais il est souvent difficile pour le patient de s'y retrouver. Nous espérons par ce chapitre permettre aux patients de mieux se repérer dans le parcours de soins. Il est important de parler de ses difficultés et de pouvoir faire appel aux médecins spécialisés, mais aussi aux psychologues, kinésithérapeutes, orthophonistes, infirmiers, ergothérapeutes et travailleurs sociaux.

¹ Neurologue, coordinatrice réseau Rhône-Alpes SEP.

² Université Clermont-Auvergne, CHU de Clermont-Ferrand, Inserm, Neuro-Dol, Clermont-Ferrand.

Parcours de soins : à qui s'adresser ?

Que ce soit au moment du diagnostic ou dans la suite de la prise en charge de la SEP, il est parfois difficile pour le patient de se repérer et de savoir quel professionnel de santé solliciter aux différentes étapes de son suivi. Est présenté ci-dessous le rôle des principaux acteurs du parcours de soins. Le recours à ces professionnels est variable en fonction de l'évolution de chacun.

Médecin généraliste

C'est un acteur important pour le suivi et une vision globale de l'état de santé du patient atteint de SEP, qui s'intéresse aussi à la prévention et au suivi potentiel d'autres pathologies. Après la confirmation du diagnostic, le médecin généraliste demande la reconnaissance en affection de longue durée (ALD) permettant une prise en charge à 100 %. Il peut également remplir le certificat médical de la Maison départementale pour les personnes handicapées (MDPH), qui est susceptible de répondre aux besoins du patient liés à sa pathologie.

Neurologue

Il a un rôle pivot et primordial dans la prise en charge au moment du dia-

gnostic et pour le suivi de la pathologie et des différents traitements : traitements de fond, mais aussi traitements des poussées et traitements symptomatiques (traitement de la douleur, de la spasticité, des troubles urinaires, de la dépression, etc.). Il informe régulièrement le médecin traitant de l'évolution de la maladie. La prise en charge peut se faire par un neurologue en secteur libéral ou en structure hospitalière (privée ou publique).

Centre de ressources et de compétences pour la SEP (CRC SEP)

Ces centres "experts" sont basés dans les CHU. Ils ont une mission d'expertise pour le diagnostic et pour la discussion du traitement de fond. Ils sont un recours régional pour les cas les plus complexes, notamment avec des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP). Il existe 24 CRC SEP, tous référencés sur le site de la Société francophone de la SEP (SFSEP). Ils éditent et diffusent des protocoles régionaux et des recommandations aux neurologues (recommandations sur la grossesse et la SEP, les vaccinations et la SEP, etc.).

Les CRC permettent la mise en place et l'accès aux essais thérapeutiques et participent à la cohorte nationale OFSEP (Observatoire français de la SEP).



NEUROLOGUE

Quelle est la place des CRC et des consultations multidisciplinaires ?

Élisabeth Maillart¹



Les centres de ressources et de compétences SEP (CRC SEP) ont vu le jour à la suite du plan des maladies neurodégénératives (PMND) de 2014-2019. L'objectif de ce plan interministériel est d'améliorer l'expertise diagnostique et thérapeutique, l'accès à l'innovation thérapeutique et la participation à la recherche et à la formation.

Actuellement, 24 CRC SEP sont répartis sur le territoire (23 + 1 supplémentaire en Île-de-France, avec 4 CRC associés (liste disponible dans le chapitre 10). Les CRC SEP jouent un rôle à l'échelon régional et peuvent s'appuyer sur les réseaux de soins. Leurs missions s'articulent autour de 3 spécificités complémentaires :

- des compétences pluriprofessionnelles, pour une prise en charge experte et personnalisée des cas complexes (dont la consultation multidisciplinaire), avec une expertise diagnostique et thérapeutique. Des réunions de concertation thérapeutique sont organisées pour discuter du choix des traitements pour les cas complexes ;
- la coordination, pour optimiser les parcours de soins, avec une collaboration étroite entre les acteurs libéraux et hospitaliers sur le territoire ;
- l'expertise, avec formations de professionnels, ainsi que mise en place et participation à des protocoles de recherche.

En pratique, à quoi sert un CRC SEP ?

Le CRC SEP aide à optimiser la prise en charge du patient. Toutes les personnes atteintes de SEP n'ont pas à être suivies régulièrement dans un CRC SEP, le suivi pouvant tout à fait s'organiser auprès d'un neurologue, en ville ou dans un hôpital de proximité. Celui-ci demande conseil en cas de situation complexe aux experts du CRC dont il dépend. Il peut s'agir de conseils sur le traitement à mettre

.../...

en place ou sur un éventuel protocole à proposer. Ces points peuvent être discutés lors de réunions entre médecins, ou nécessiter une consultation du patient auprès du CRC pour une question précise. L'avis est ensuite donné au patient et au neurologue qui l'envoie.

Un exemple de consultation pouvant être proposée par un CRC est la consultation multidisciplinaire. En effet, elle permet, dans une unité de temps et de lieu, d'organiser autour du patient différents avis médicaux et paramédicaux avec comme objectif principal la prise en charge optimisée de la SEP.

Comme cela a été abordé dans les chapitres précédents, la SEP a pour particularité d'être différente d'une personne à l'autre, avec des atteintes neurologiques variables en fonction de chacun : atteinte de la motricité, des sphincters, atteinte visuelle, sensitive, etc. Aussi, il peut être intéressant pour certains patients de faire appel à une consultation multidisciplinaire. Cette consultation va réunir le patient et différents acteurs du parcours de soins. Cela peut être le neurologue, le médecin de médecine physique et de rééducation, mais aussi l'infirmier expert, le neuropsychologue, le psychologue, le neuro-ophtalmologue, le médecin de la douleur, le travailleur social, etc. (liste non exhaustive). La consultation multidisciplinaire s'achève par une synthèse qui est ensuite remise au patient et, avec son accord, à l'aidant, au médecin traitant et aux acteurs du parcours de soins.

Cette consultation est particulièrement utile pour les patients qui ont un handicap moteur avec des difficultés pour se déplacer et se rendre à leurs rendez-vous, ou avec des troubles cognitifs (difficultés pour organiser des rendez-vous). Cette consultation est l'illustration d'une collaboration étroite entre les différents partenaires et acteurs du parcours de soins qui s'articule autour du patient, tout en s'adaptant au profil de chacun.

¹ Département de neurologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, CRC SEP, Paris.

Certains CRC ont aussi mis en place un programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP), le plus souvent en lien avec les réseaux SEP.

Réseau de santé régional SEP

Les réseaux de santé régionaux SEP sont des associations financées par l'Agence régionale de santé (ARS). Il existe 12 réseaux ou fédérations de réseaux SEP en France en 2023. Ils sont destinés à tous les patients SEP et à leurs proches. L'adhésion est gratuite.

Objectifs envers les patients

Le but d'un réseau est d'améliorer et de coordonner la prise en charge pluriprofessionnelle de proximité. Il oriente vers des professionnels spécialisés dans l'accompagnement des patients atteints de SEP. Selon les régions, le fonctionnement peut être différent (*cf. chapitre 10*).

Chaque réseau est composé d'une équipe de plusieurs professionnels, principalement infirmier(ère), psychologue, assistant(e) social(e), neuropsychologue, neurologue, ergothérapeute.

L'infirmier du réseau peut coordonner la mise en place des flashes de corticoïdes à domicile. Certains réseaux proposent des consultations multidisciplinaires sur une journée, des dispositifs de suivi postannonce dia-

gnostique, une permanence sociale, des visites à domicile, etc.

La plupart des réseaux SEP ont un site Internet ouvert au grand public incluant des informations sur la maladie, les différentes ressources, ou sur les activités proposées par certains (activité physique adaptée, éducation thérapeutique du patient, aide aux aidants, remédiation cognitive*, etc.). Ces sites relaient les coordonnées et les actions des différentes associations régionales et nationales pour les patients et leurs proches afin de lutter contre l'isolement.

Les propositions d'accompagnements à distance (téléconsultations, APA en visioconférence, etc.) sont désormais intégrées dans les pratiques pour améliorer l'accessibilité et lutter contre les déserts médicaux. Pour les patients, ce format d'accompagnement est adapté au handicap neurologique et à la fatigue chronique générée par la maladie.

Les réseaux sensibilisent également le grand public à la SEP comme lors des Journées mondiales.

Objectifs envers les professionnels

Les réseaux sont très impliqués dans la formation des différents acteurs médicaux et paramédicaux : infirmières, kinésithérapeutes, psychologues, neuropsychologues, assistantes sociales, pharmaciens,

médecins du travail, etc. Cela permet une actualisation des connaissances et une harmonisation des pratiques sur le territoire. Ces formations sont dispensées en présentiel ou en distanciel et des recommandations de groupes de travail dans les différents domaines sont régulièrement établies et diffusées.

Éducation thérapeutique du patient (ETP)

L'ETP vise à aider le patient à acquérir les compétences et les connaissances dont il a besoin pour gérer au mieux sa vie avec une maladie chronique. L'ETP est un processus continu, qui fait partie intégrante de la prise en charge du patient pour améliorer sa qualité de vie.

Elle comprend des ateliers individuels et collectifs planifiés avec des professionnels de santé "experts" de la maladie et construits en lien avec des patients partenaires ou ressources. Ces séances sont conçues pour accompagner le ou les patients et leurs proches dans une meilleure compréhension et une meilleure gestion de la maladie, des soins et des comportements de santé. Aujourd'hui, les programmes d'ETP peuvent être proposés en présentiel ou en distanciel.

Les programmes d'ETP, dispensés par une équipe pluridisciplinaire

accréditée par l'ARS, sont ouverts au patient (ainsi qu'à ses proches) à tout moment de sa prise en charge. Ces programmes sont portés le plus souvent par les réseaux SEP, par des centres de rééducation et par certains CRC.

La mise en œuvre d'une ETP passe toujours par 4 étapes :

- **le diagnostic éducatif** : il vise à évaluer les besoins et les attentes du patient concernant une meilleure gestion de sa maladie chronique au quotidien ;
- **le contrat éducatif** : il permet d'officialiser le programme personnalisé du patient ;
- **les séances d'apprentissages** : il s'agit de la mise en œuvre des séances individuelles et collectives ;
- **le bilan de suivi** : il permet d'évaluer les connaissances, les compétences acquises et la satisfaction du patient concernant le déroulement du programme.

Kinésithérapeute

Des séances de kinésithérapie sont souvent prescrites par le neurologue en fonction de l'évolution de la maladie. Les kinésithérapeutes évaluent les différentes fonctions puis ciblent le contenu des séances soit sur l'équilibre et la posture, soit sur les étirements en cas de spasticité,

soit sur du renforcement musculaire en fonction de la situation de chaque patient. Les séances prennent aussi en compte la fatigabilité et les douleurs éventuelles.

Psychologue

L'accompagnement par un psychologue peut être proposé à toutes les étapes du parcours : au temps de l'annonce, mais aussi dans les difficultés rencontrées dans le parcours de vie (la communication à l'entourage, l'apparition d'un handicap, de douleurs chroniques, de difficultés professionnelles, d'isolement psychologique, etc.). L'écoute et le soutien sont primordiaux dans ces étapes et un accompagnement adapté peut être proposé en fonction des situations : thérapie cognitivocomportementale (TCC), désensibilisation et retraitement par les mouvements oculaires (*eye movement desensitization and reprocessing*, EMDR), hypnose, etc.

Les séances sont principalement réalisées en individuel, mais il existe également des propositions d'échanges entre patients dirigés par un psychologue, des ateliers d'ETP sur des thématiques psychologiques (communication à l'entourage, régulation des émotions, psychologie positive, amélioration du bien-être, etc.).

La problématique du financement de cet accompagnement reste un point noir car la plupart des consultations auprès des psychologues libéraux ne sont pas remboursées. Certains dispositifs permettent cependant un accès à des consultations gratuites ou remboursées : centres médicaux psychologiques (CMP), réseaux SEP, CRC SEP, psychologues adhérents à Mon parcours psy, aide de certaines mutuelles ou associations, etc.

Neuropsychologue

Les troubles cognitifs peuvent être présents chez certains patients et entraîner des répercussions sociales, professionnelles et familiales importantes.

Un bilan neuropsychologique (BNP) permet d'évaluer ces troubles et leur intensité, mais aussi la préservation de certaines fonctions. On peut objectiver ainsi des troubles de concentration, des difficultés à réaliser une double tâche, des difficultés de planification, de mémoire ou un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information. Mieux connaître et reconnaître ces difficultés permet de mettre en place des stratégies de compensation et de les expliquer à l'entourage familial ou professionnel. La fatigue, les troubles du sommeil, l'anxiété sont des facteurs qui peuvent

interférer sur les capacités cognitives et sont à prendre en compte.

Médecin du travail

Le médecin du travail est soumis au secret médical. Il connaît les contraintes du poste et accompagne le salarié tout au long de sa vie professionnelle. Il l'informe sur les droits, les possibilités de maintien dans l'emploi et les ressources possibles : reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH), temps partiel thérapeutique, Cap emploi, Association de gestion de fonds pour l'insertion professionnelle des personnes handicapées (Agefiph), etc. Le patient n'est pas obligé d'informer son employeur ni le médecin du travail de sa pathologie. Cependant, il est vivement conseillé d'avertir le médecin du travail afin que le patient soit accompagné au mieux.

Centres de rééducation

Ils sont aussi appelés "centres de soins de suite et de réadaptation" (SSR), ils interviennent à différentes étapes de la maladie en fonction des symptômes et de l'évolution. La prise en charge est adaptée à chacun et est possible en hôpital de jour, en hôpital de semaine ou en séjour plus prolongé (en général

de 3 ou 4 semaines). La prise en charge est réalisée par une équipe pluriprofessionnelle avec des médecins en médecine physique et de réadaptation (MPR), des kinésithérapeutes, des ergothérapeutes, des psychologues, des neuropsychologues, des orthophonistes, des psychomotriciens, des assistants sociaux et des moniteurs d'activité physique adaptée (APA).

Dans un premier temps, il existe une évaluation des symptômes et des déficiences neurologiques pour permettre au patient de bénéficier d'un programme de rééducation adapté avec des objectifs personnalisés.

Ces différentes ressources permettent une meilleure gestion des symptômes et une adaptation afin de maintenir au mieux l'autonomie dans le quotidien. Sur place, peuvent être proposés un bilan urodynamique (BUD), l'étude d'aides techniques, des séances de reconditionnement à l'effort, des injections de toxine botulique, etc.

Certains centres proposent en plus un programme d'ETP ciblant certains domaines, comme les troubles vésicosphinctériens, la gestion de la fatigue, les démarches sociales, les troubles de la déglutition ou la remédiation cognitive.



TÉMOIGNAGE : PATIENT



Quel est l'apport des associations de malades ?

François Tarade¹

La SEP est une maladie multiforme. Dans mon cas, la survenance d'une diplopie à 23 ans puis l'annonce sont évidemment sources de questionnements et d'inquiétudes. Dans ce méli-mélo d'informations et de ressentis, les ressources de partages ne sont pas immédiates, et surtout pas faciles à repérer. La sidération passée, il existe souvent une période d'errance avant de trouver de nouveaux repères de vie et d'organiser son parcours de soins. Dans ce contexte, une question simple se pose : comment trouver de nouvelles ressources pour poursuivre et pour se donner d'autres perspectives et vivre pleinement son quotidien ?

Dans les accompagnements possibles pour trouver ces nouveaux appuis, l'apport des associations de patients reste un moyen sûr pour partager d'autres références, et s'ouvrir sur de nouveaux horizons.

Entrer dans une association, c'est découvrir d'autres personnes atteintes des mêmes symptômes, certains que l'on identifie facilement, mais aussi tous ceux que l'on qualifie d'"invisibles". Pouvoir en parler, échanger, permet de mieux comprendre, de mieux se comprendre, et parfois de se rassurer. Le partage est un bon moyen pour se reconnaître dans un groupe. Parler avec d'autres malades, c'est mieux assimiler son propre vécu. Les cafés SEP sont devenus au fil du temps des lieux propices pour aborder de nombreuses questions personnelles. En dehors de la convivialité qui y règne, c'est aussi un espace de liberté. On peut ainsi mieux identifier ses besoins, et cette étape est parfois une bonne préparation pour s'exprimer plus librement avec les équipes de soignants.

Certaines associations disposent d'excellentes brochures très diversifiées et très accessibles pour s'informer sur des sujets directement liés à la SEP, mais plusieurs abordent également l'environnement familial, professionnel ou social. Le passage associatif permet de trouver ces informations fiables, à l'abri du tumulte des réseaux sociaux parfois mal informés et mal intentionnés.

Participer à la vie de l'association de façon bénévole est une autre composante.

.../...

Se rendre utile pour recueillir des fonds destinés, par exemple, à soutenir la recherche ou les parcours des malades est un bon moyen pour élargir son cercle d'amitiés. Les actions sont nombreuses, qu'elles soient caritatives ou ouvertes vers des réunions d'information à destination des malades et de leurs aidants.

De ce point de vue, les associations sont particulièrement utiles pour les proches aidants. En effet, ces derniers sont souvent démunis et éloignés de l'information. Ils portent leurs propres inquiétudes, sans pouvoir échanger et mieux s'investir dans le parcours de soins. Ainsi, l'association de patients reste un lieu propice pour partager et disposer d'un véritable espace d'expression et de soutien.

Enfin, l'association est également un environnement où certains patients comme leurs aidants peuvent découvrir des formations diplômantes permettant de mieux accompagner d'autres malades et leurs proches, ou de porter dans les instances administratives les difficultés des patients.

S'investir dans une association facilite une ouverture vers d'autres horizons ; c'est un espace de partage et de convivialité qui peut se révéler un soutien précieux dans l'environnement des patients et de leurs aidants.



¹ Patient ressource, Bordeaux.

Associations de patients

Elles sont très nombreuses en France. Il existe quelques grandes associations nationales, mais aussi beaucoup d'associations locales actives sur leur territoire et souvent recensées par les réseaux de santé régionaux SEP. Ces associations sont portées par des patients et des proches aidants bénévoles.

Démarches et droits

Cette partie aborde les questions fréquemment soulevées par les patients. Toutefois, elle n'est pas

exhaustive et il existe une multitude d'interlocuteurs et de ressources. Chaque patient peut interroger en fonction de sa problématique son médecin qui l'orientera vers un(e) assistant(e) social(e) ou une autre structure experte de type CRC ou réseau SEP.

Affection de longue durée

La SEP fait partie des maladies permettant une prise en charge à 100 % par la Sécurité sociale. Le formulaire de demande est à remplir par le médecin traitant pour la prise en

charge d'une ALD. Elle est accordée en général pour une durée de 5 à 10 ans et est donc à renouveler. Les soins liés à la SEP sont alors remboursés à 100 %. Attention : restent à la charge du patient (ou à celle de sa complémentaire santé) le forfait hospitalier en cas d'hospitalisation et les dépassements d'honoraires des consultations.

Maison départementale pour les personnes handicapées (MDPH)

La MDPH étudie et évalue les besoins du patient liés à la SEP. Le dossier MDPH comporte un volet administratif à remplir par le patient et un certificat médical à remplir par le médecin.

En fonction de la situation et des critères d'éligibilité, le patient a accès à différents droits : RQTH (reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé), carte mobilité inclusion (CMI), allocation aux adultes handicapés (AAH), prestation de compensation du handicap (PCH) ou à une reconnaissance d'un taux d'incapacité. Le taux d'incapacité est fixé par la MDPH après évaluation des conséquences du handicap sur la vie quotidienne et est classé en 3 tranches (moins de 50 %, de 50 à 79 % et supérieur ou égal à 80 %).

Reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé

Après une annonce diagnostique de SEP, le patient n'est pas obligé d'entreprendre des démarches spécifiques dans le domaine professionnel. Cependant, il est recommandé d'ouvrir des droits auprès de la MDPH. En effet, être porteur d'une maladie chronique peut interférer avec la situation au travail et il est recommandé de demander précocement une RQTH. Les délais de traitement du dossier sont longs (6 à 9 mois selon les régions) et ne sont pas liés à un niveau de handicap. Le patient est libre de faire valoir ou non sa RQTH. Attention : cette demande doit être faite avant 60 ans. Le fait d'être détenteur d'une RQTH et les recommandations émises par le médecin du travail peuvent permettre des aménagements matériels (siège de bureau, souris ergonomique, accessibilité, etc.) et d'ordre organisationnel (formation, aménagement du temps de travail, télétravail, aide au transport). Être reconnu comme personne en situation de handicap permet le soutien du réseau Cap emploi et l'accès aux aides de l'Agefiph. Par ailleurs, cela permet à l'employeur de comptabiliser le patient dans l'effectif légal des 6 % minimum de travailleurs en situation de handicap et, si cet objectif est atteint, d'être exonéré

de la taxe annuelle de l'Agefiph ou du FIPHFP (fonds pour l'insertion des personnes handicapées dans la fonction publique).

Conduite

Chaque personne à la responsabilité de s'assurer de sa capacité à conduire. Certaines maladies comme la SEP sont susceptibles d'entraîner des difficultés à la conduite. C'est pourquoi, si vous êtes titulaire du permis de conduire et atteint de SEP, il est nécessaire de passer un contrôle médical auprès d'un médecin agréé pour vérifier votre aptitude à la conduite et pouvoir continuer à conduire en toute légalité. En effet, l'arrêté du 28 mars 2022 (*Journal Officiel* du 3 avril) fixe une liste d'affections médicales susceptibles d'influer sur la capacité à conduire, dont la SEP (pathologies classe IV : autres troubles neurologiques). C'est au patient d'effectuer la démarche auprès d'un médecin agréé par la préfecture de son lieu de résidence (liste sur le site de chaque préfecture) qui examine le dossier et vérifie l'aptitude. Cette visite est payante, mais gratuite si le taux d'invalidité du patient fixé par la MDPH est supérieur ou égal à 50 %. Le médecin agréé donne son avis sur l'aptitude ou l'inaptitude ou préconise des amé-

nagements nécessaires (boîte automatique ou commande au volant, par exemple). Le renouvellement du permis est donné pour une certaine durée et il doit donc être réactualisé périodiquement. Dans certains cas, le médecin agréé peut demander un avis médical spécialisé rendu par une équipe pluridisciplinaire (le plus souvent dans un centre de rééducation par une équipe prévue pour, souvent avec médecin MPR, ergothérapeute et moniteur d'autoécole).

Prêt immobilier et assurance emprunteur

La convention AERAS (s'assurer et emprunter avec un risque aggravé de santé) a pour but de faciliter l'accès à l'emprunt et à l'assurance de prêt pour les patients. Cependant, réaliser un emprunt quand on est porteur d'une maladie chronique s'avère souvent difficile et il faut être vigilant sur les clauses d'exclusion et les situations couvertes (ou non). La loi Lemoine du 28 février 2022 (*Journal Officiel* du 1^{er} mars 2022) supprime le questionnaire médical pour les prêts immobiliers inférieurs à 200 000 euros et arrivant à échéance avant les 60 ans de l'emprunteur. Ce plafond s'applique pour une personne. Pour un couple, il sera de 400 000 euros.

Accès au logement : loi DALO

Si un handicap s'installe lors de l'évolution de la maladie, un logement adapté devient parfois nécessaire. Depuis le 22 février 2022, une personne présentant un handicap peut saisir la commission de médiation de son département et déposer un dossier DALO (droit au logement opposable) si elle justifie du fait que son logement n'est pas adapté à son handicap et à sa pathologie. Il faut se mettre en relation avec l'assistant(e) social(e) du conseil départemental, de la CAF ou du CCAS (Centre communal d'action sociale).

Projet de grossesse et parentalité

Histoire naturelle

La SEP étant une maladie commençant en moyenne vers l'âge de 30 ans, et les femmes françaises ayant actuellement leur premier enfant en moyenne à l'âge de 31 ans, le problème de la grossesse se pose pour de nombreux patients, femmes ou hommes. La première question que posent souvent les parents en devenir est : "Vais-je transmettre la SEP à mon enfant ?" Avant d'y répondre, il est indispensable de connaître quelques chiffres. Dans la population géné-

rale française, 2 personnes sur 1 000 présentent une SEP. Lorsqu'un des 2 parents a une SEP, le risque pour l'enfant d'en avoir une est de 2 à 3 %. Le risque est donc 10 à 15 fois plus important que dans la population générale, mais reste tout de même faible, car il ne s'agit pas d'une maladie liée à un seul gène (et pour laquelle la probabilité serait de 25 ou 50 %). Une fois la décision prise de se lancer dans un projet de grossesse, il est important de connaître l'influence de la grossesse sur l'évolution de la SEP. De manière générale, la grossesse diminue le risque de poussée inflammatoire, en particulier pendant le 2^e et surtout le 3^e trimestre. Au contraire, durant les 3 mois suivant l'accouchement, c'est un peu comme s'il existait un "rat-trapage", avec une augmentation du risque de poussées (*figure, p. 202*).

Un autre élément important est que la grossesse doit être mise en route de préférence après au moins 1 an de stabilité de la maladie. Les recommandations pour la supplémentation en vitamine qui sont conseillées pour la population générale (vitamine B9) s'appliquent de la même façon pour les patientes présentant une SEP. Durant la grossesse, il est recommandé de ne pas réaliser d'IRM de façon systématique. En revanche, si une IRM est justifiée par la situation

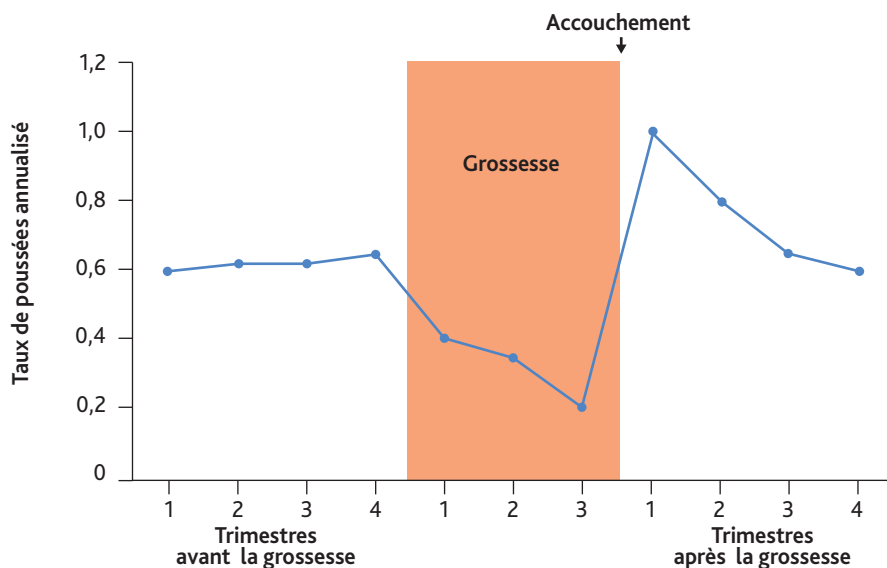


Figure. Évolution du risque de poussées durant la grossesse.

Diminution du risque de poussées durant la grossesse, en particulier au 3^e trimestre, avec augmentation du risque dans les suites de l'accouchement.

clinique, elle peut être réalisée n'importe quand durant la grossesse et l'injection de gadolinium peut être faite, quel que soit le terme.

Thérapeutique : des possibilités à discuter avec son neurologue

Certains traitements de fond sont incompatibles avec le projet de grossesse, il est donc nécessaire de toujours discuter de ce projet avec son neurologue. Pour l'homme, seuls 2 traitements nécessitent une

contraception : la cladribine (jusqu'à 6 mois après la dernière prise) et la mitoxantrone (jusqu'à 4 mois après la dernière perfusion).

Pour la femme, les traitements contre-indiqués durant la grossesse sont plus nombreux. En plus des 2 cités chez l'homme, on peut noter le tériflunomide, le fingolimod, le ponésimod, le fumarate, l'ocrelizumab ou l'ofatumumab. Certains traitements peuvent être utilisés jusqu'au premier jour de la grossesse (le fumarate, notamment), tandis

que d'autres sont contre-indiqués jusqu'à 2 ans après la dernière prise si une élimination spécifique n'est pas organisée (tériflunomide). Tout cela est à discuter avec son neurologue pour ne pas prendre de risque pour l'enfant, tout en ayant une protection optimale pour la mère. Concernant l'allaitement, certains traitements sont contre-indiqués (tériflunomide, fumarate, fingolimod, ponésimod, cladribine et mitoxantrone), tandis que d'autres sont autorisés.

Modalités d'accouchement et péridurale

La question de la modalité de l'accouchement doit se poser de la même façon que pour n'importe quelle autre femme. La SEP ne justifie pas d'accoucher dans une maternité particulière. Cependant, s'il existe un handicap particulier lié à la SEP, cela doit être pris en compte. En ce qui concerne un éventuel déclenchement programmé de l'accouchement ou la réalisation d'une césarienne, cela doit être discuté comme en population générale. Pour la péridurale, il n'existe aucune contre-indication liée à la SEP. Ce geste particulièrement utile pour réduire la douleur n'a aucun impact sur l'évolution de la SEP et peut donc être utilisé comme chez toutes les femmes.

Assistance médicale à la procréation

Environ 15 % des couples consultent pour un problème de fertilité et peuvent avoir recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP). Alors qu'il existait il y a quelques années un doute concernant la sécurité d'emploi de certaines techniques d'AMP chez les patientes présentant une SEP, les données les plus récentes sont tout à fait rassurantes et peuvent toutes être proposées à une patiente dont la maladie est bien contrôlée depuis au moins 1 an.

Parentalité

Lorsqu'un parent est atteint d'une maladie chronique, cela peut avoir un impact sur la parentalité. Dans la SEP, la fatigue chronique, la mobilité réduite, les fluctuations de la santé physique sont autant d'éléments qui peuvent exister et compliquer la parentalité. Avec ou sans maladie chronique, la communication est essentielle. Établir un dialogue ouvert avec le partenaire et la famille peut transformer des moments de frustration en une collaboration constructive. Comme pour chaque parent, apprendre à identifier ses limites est nécessaire. Déléguer certaines tâches, savoir demander de l'aide et planifier les activités deviennent des outils essentiels pour préserver son bien-être.

Quotidien

Alimentation

Le principe clé est que les règles qui guident une alimentation saine sont les mêmes, que vous soyez touché par la SEP ou non. Les bases restent inchangées : privilégiez une variété de fruits et légumes frais, limitez les apports de graisses saturées (beurre, fromages, charcuterie, viennoiseries, etc.) et d'aliments ultratransformés (barres chocolatées, biscuits ou plats préparés industriels, nuggets de poulet, etc.). Réaliser des repas réguliers et équilibrés aide à maintenir des niveaux d'énergie stables. D'autre part, un apport suffisant en eau favorise la récupération, limite le risque de maux de tête et d'infections urinaires.

La vitamine D que nous produisons naturellement lorsque notre peau est exposée au soleil joue un rôle essentiel dans la qualité du tissu osseux et musculaire ainsi que dans le renforcement de notre système immunitaire. Pourtant, la majorité des Français n'en consomme pas suffisamment et est en déficit, en particulier durant l'hiver. En effet, la vitamine D absorbée par les aliments ou produite par l'exposition solaire n'est stockée dans l'organisme que quelques semaines.

Une supplémentation systématique est recommandée chez les enfants jusqu'à l'âge de 18 ans (400 à 800 UI/j) avec un apport quotidien en gouttes chez les petits enfants, puis passage par des ampoules ou des capsules molles tous les 1 à 2 mois chez les enfants plus âgés. Chez les personnes âgées de plus de 65 ans, il est recommandé de proposer le même type de supplémentation. Entre ces 2 âges, la très grande majorité de la population présente également un déficit en vitamine D et il est donc légitime de proposer le même type de supplémentation à tous les âges. Cette recommandation s'applique aussi aux patients vivants avec une SEP. Il existe des données scientifiques suggérant que le déficit en vitamine D à l'adolescence augmente le risque de SEP et d'autres maladies auto-immunes, et la supplémentation jusqu'à l'âge de 18 ans a donc toute sa place. Mais une fois la maladie déclarée, la supplémentation en vitamine D n'a pas prouvé son efficacité pour réduire le risque de poussée ou d'accumulation du handicap. La supplémentation en vitamine D doit donc être réalisée comme pour l'ensemble de la population, mais pas de façon plus appuyée ou différente du fait de l'existence d'une SEP.

Activité physique

Le mouvement, même sous des formes adaptées, peut jouer un rôle crucial dans la gestion de la SEP. L'idée principale est simple : les règles qui guident une vie active et saine en population générale s'appliquent de la même manière aux personnes touchées par la SEP. Le corps humain est conçu pour bouger, et la SEP ne fait pas exception à cette règle fondamentale. L'activité physique régulière offre une panoplie de bienfaits, de la préservation de la mobilité à l'amélioration de l'humeur. Chaque pas, chaque mouvement, est une affirmation de son pouvoir sur la maladie. L'activité physique ne se résume pas à la pratique sportive intense. Des options adaptées à chaque niveau de mobilité existent. La marche, la natation, le yoga, la kinésithérapie sont autant de moyens d'incorporer le mouvement dans la vie quotidienne. L'essentiel est de trouver ce qui fonctionne pour soi, en accord avec ses préférences et sa condition physique actuelle. Il n'existe pas une activité physique qui permettrait plus de bénéfice qu'une autre. La clé réside dans la régularité. Et pour être régulier dans cette activité, il faut se faire plaisir, donc avoir envie d'y retourner ! Les bienfaits de l'activité physique ne se manifestent pas du jour au lendemain, mais à

travers une pratique régulière et persistante. Que ce soit une courte promenade chaque jour ou une séance de yoga hebdomadaire, l'essentiel est d'intégrer le mouvement dans sa routine de manière réaliste et durable. Avec la SEP, le patient doit affronter des défis uniques, mais cela ne signifie pas que l'activité physique doit être abandonnée. Au contraire, il s'agit de l'adapter à ses besoins. Des exercices modifiés, des séances plus courtes, une variété de mouvements adaptés à ses capacités actuelles, tout cela peut contribuer à maintenir une vie active malgré les défis de la maladie.

L'activité physique ne doit pas être synonyme de surentraînement ou d'excès. En effet, dépasser ses limites physiques, tendre vers l'extrême n'est pas une bonne approche. Aller au-delà, c'est risquer des conséquences négatives, une grosse fatigue ou des douleurs pendant plusieurs jours. L'objectif est plutôt de repousser progressivement les limites grâce à un entraînement progressif. Comprendre l'importance de l'équilibre entre le repos et le mouvement est également crucial. Le corps a besoin de temps pour récupérer et se régénérer, surtout dans le contexte de la SEP. Il faut être à l'écoute de son corps et ajuster son activité en conséquence.



QUESTION OUVERTE

Peut-on envisager une carrière professionnelle ?

Mathieu Vaillant¹

Marie Delenne²



Le travail (ou la profession) est défini comme une activité rémunérée et régulière exercée dans un environnement précis comportant des contraintes liées à la personne et à cette activité. En plus du revenu, cette activité apporte de nombreux bénéfices : une protection sociale, un sentiment d'utilité sociale et de valorisation personnelle. Manuel ou intellectuel, seul ou en équipe, avec ou sans déplacements, en indépendant ou subordonné à une hiérarchie, le travail est divers et ses formes multiples.

Or, la SEP peut être handicapante dans la vie du patient, en particulier dans sa vie professionnelle. La grande fluctuation des symptômes (visibles ou non) conduit à une grande variabilité de handicaps. De plus, la SEP étant une maladie évolutive, le handicap peut lui aussi se modifier au cours de la vie du patient. Parler de SEP et de carrière professionnelle, c'est prendre en compte cette variabilité du handicap et l'évolutivité de la maladie tout en considérant les caractéristiques inhérentes à chaque profession, qu'elles soient contraignantes ou bénéfiques, afin de répondre aux besoins de la personne SEP en activité, ses besoins étant à la fois indépendants de la maladie et en lien avec celle-ci.

Chaque situation est donc différente et peut évoluer dans le temps, justifiant alors d'une réévaluation et parfois d'une adaptation avec prise en compte de facteurs dépendants du patient (physique, cognitif, psychologique), de facteurs sociaux et de facteurs liés au travail (contraintes et bénéfices).

Concrètement, en dépit de traitements efficaces, des freins entravent encore souvent la carrière professionnelle. Parmi eux, les discriminations directes, générées par les préjugés et les stéréotypes, ou indirectes, avec le traitement

indifférencié des personnes, l'entreprise n'utilisant pas les possibilités d'aménagement de postes. S'ajoutent à cela l'inaccessibilité matérielle, les transports domicile-lieu de travail difficiles, le manque de confiance en soi des personnes, le souci de demeurer proche du lieu où l'on est soigné, l'accès compliqué aux formations éloignées et à temps complet, etc.

Pour autant, de nombreux leviers se développent : des actions de sensibilisation à la diversité et à la réalité du handicap afin de déconstruire les idées reçues, la modification de leur perception par les personnes avec la prise de conscience de leurs compétences initiales et acquises au fil d'une maladie exigeante en sérieux et en rigueur pour se soigner. La délivrance par la Maison départementale pour les personnes handicapées (MDPH) de la reconnaissance de qualité de travailleur handicapé (RQTH) permet un recours direct au médecin du travail et ouvre droit aux financements d'aménagements matériels de poste. Le conseil en évolution professionnelle, gratuit et personnalisé, permet d'établir un projet de progression. Avec la RQTH, le télétravail est facilité. Les liens entre le médecin du travail, le médecin traitant, le neurologue, le médecin de médecine physique et de réadaptation et le médecin-conseil de la CPAM favorisent le maintien en emploi avec, si nécessaire, une adaptation de poste ou un reclassement professionnel. Le médecin peut aussi proposer un arrêt de travail, un temps partiel thérapeutique ou une mise en invalidité compatible avec le travail.

Jusqu'à peu, on parlait d'accès et de maintien en emploi. Le temps est venu de discuter, comme pour les autres travailleurs, d'évolution professionnelle, signes de bien-être et de reconnaissance au travail, que l'on soit indépendant, salarié du secteur privé ou agent de la fonction publique. Les facteurs qui permettent aujourd'hui d'envisager une véritable carrière professionnelle sont nombreux : la loi qui interdit la discrimination fondée sur le handicap, les changements de mentalité avec le besoin généralisé de trouver du sens au travail, l'utilisation effective des outils de compensation, le soutien des médecins...

La réponse à la question d'envisager ou non une carrière professionnelle chez les patients souffrant de SEP est donc bien oui : en s'adaptant à la fois aux données individuelles du patient et à celles liées à la profession, et en gardant en tête que chaque situation peut évoluer et justifier l'utilisation des ressources à disposition pour une vie professionnelle adaptée.

¹ Neurologue, CHU Grenoble, Alpes CRC SEP Grenoble.

² Patiente experte, Marseille.

Accessibilité

Dans le contexte de la SEP, l'accessibilité ne se limite pas à la simple question de l'entrée physique dans les espaces. Elle englobe la facilité d'accès aux soins médicaux, aux informations, aux possibilités professionnelles et sociales, et à une qualité de vie optimale. Pour ceux qui vivent avec la SEP, l'accessibilité se manifeste dans la conception de l'environnement bâti, la mise en œuvre de politiques de travail flexibles, l'adaptation des technologies pour répondre aux besoins spécifiques, et surtout, dans la promotion d'une compréhension empathique de la maladie au sein de la société.

Vaccins

Les vaccins n'ont pas toujours eu bonne presse dans la SEP. En effet, une polémique importante a concerné le vaccin contre l'hépatite B, renforcée par des décisions de justice. Certaines personnes ayant présenté une première poussée inflammatoire dans les semaines suivant la vaccination ont obtenu en justice une indemnisation. Ces décisions de justice reposent sur le fait que les juges considéraient qu'il existait une situation d'incertitude scientifique, au sens d'absence de certitude, et une corrélation temporelle.

Cependant, nous disposons à l'heure actuelle de données nombreuses et concordantes qui montrent l'absence de risque des vaccins concernant le déclenchement de la SEP ou la modification de l'évolution de la maladie. Tous les vaccins recommandés en population générale le sont aussi pour les patients ayant une SEP : diphtérie, tétanos et poliomyélite, HPV, etc. Il est de même recommandé spécifiquement dans la SEP d'être immunisé contre le virus de la varicelle, de l'hépatite B, du coronavirus, de la grippe et du pneumocoque. En effet, l'utilisation potentielle de traitements immunosuppresseurs justifie d'optimiser la protection vaccinale. Il est donc conseillé, dès le diagnostic de la SEP, de mettre à jour ces différents vaccins pour ne pas être limité dans les possibilités thérapeutiques et ne pas retarder l'utilisation de certains traitements pour avoir le temps d'effectuer ces vaccinations.

Enfin, il est important de noter que les vaccins vivants (fièvre jaune, varicelle et rougeole-oreillons-rubéole, par exemple) sont contre-indiqués lorsqu'on reçoit un traitement immunosuppresseur, ainsi que dans les 4 semaines après l'administration d'un traitement par corticoïdes à forte dose pour une poussée.

Études et travail

Lorsque la SEP a commencé avant les études supérieures, elle doit parfois intervenir dans la réflexion pour le choix de la profession future si une incapacité secondaire à une poussée existe. Mais dans la majorité des cas, s'il n'existe aucune séquelle invalidante, et les options thérapeutiques actuelles donnent l'espoir d'obtenir un très bon contrôle de la maladie et de pouvoir ainsi faire un projet de vie professionnelle sans limites particulières. Certaines organisations logistiques doivent être programmées pour permettre une formation à distance de la ville dans laquelle le suivi est effectué ou un stage prolongé à l'étranger. Mais tout cela est possible ! S'il existe une invalidité, qu'il s'agisse d'un trouble visuel, d'une gêne à la marche ou d'une fatigabilité importante, cela doit être pris en compte pour ne pas solliciter de façon excessive la fonction plus fragile.

Sur le plan professionnel, une réflexion similaire va s'appliquer. S'il n'existe aucune incapacité en lien avec la SEP, le patient ne doit s'imposer aucune limite de façon préventive. Et la majorité des personnes ayant commencé précocement un traitement de fond qui leur convient parfaitement (efficacité

et absence d'effets indésirables) travaille comme cela. En revanche, si une incapacité apparaît, différentes questions vont se poser. Le choix entre le travail à temps plein, à temps partiel ou une éventuelle invalidité peut se poser et dépendra de la sévérité des symptômes et de l'impact sur la capacité à accomplir les tâches professionnelles. Le travail à temps partiel peut être une solution pour gérer la fatigue et favoriser un meilleur équilibre entre la vie professionnelle et la vie personnelle. Cependant, cela entraîne une baisse de salaire qui n'est pas toujours compensée par les aides possibles (invalidité, prévoyance). Il est généralement bénéfique d'établir une communication ouverte avec le médecin du travail afin de discuter des aménagements possibles, tels que des horaires flexibles, des adaptations ergonomiques du lieu de travail ou des pauses plus fréquentes. L'obtention d'une RQTH va permettre de favoriser la mise en place de ces adaptations.

Place des aidants

Les aidants jouent un rôle inestimable dans le quotidien des personnes vivant avec la SEP. En tant que partenaires dévoués, amis ou membres de la famille, les aidants

offrent un soutien physique et émotionnel essentiel. Leur rôle peut varier, allant de l'assistance dans les tâches quotidiennes, telles que la mobilité et les soins personnels, à l'apport d'un soutien émotionnel crucial face aux défis physiques et mentaux de la SEP. Les aidants agissent souvent comme des ponts vers le monde extérieur, facilitant l'accès aux soins médicaux, aux activités sociales, et contribuant ainsi à atténuer l'impact social de la maladie. Leur présence attentionnée et empathique est un facteur clé dans la qualité de vie des personnes atteintes de SEP, et leur engagement est source de force et de réconfort. Pour autant, ils ne doivent pas "s'oublier", mais apprendre à demander de l'aide, à s'accorder du temps pour rester ce pilier nécessaire.

Chemin du bien-vieillir avec la SEP : ne pas oublier le reste du suivi médical !

Nécessité d'un suivi médical global

Les personnes présentant une SEP ne sont pas à l'abri de développer d'autres maladies, dont, notamment, toutes les maladies fréquentes en population générale : obésité, diabète, hypertension arté-

rielle, anxiété, dépression, etc. Il est à présent bien connu que le fait de présenter une maladie associée a un impact tout à fait négatif sur l'évolution de la SEP, avec une accumulation plus rapide de handicap. Il est donc capital de dépister ces autres pathologies potentielles, et de les prendre en charge. Certains patients présentant une SEP voient leur neurologue 2 fois par an et ne voient presque jamais leur médecin traitant. Le dépistage et la prise en soins des autres pathologies ne sont pas toujours réalisés, ce qui n'est pas optimal...

Prévention : tabac, obésité

Comme pour la population générale, la prévention devrait être améliorée car elle permet de gagner des années de vie en bonne santé. Parmi les objectifs de prévention connus de tous, on peut bien sûr citer la lutte contre le tabagisme et contre l'obésité !

En ce qui concerne le tabac, il est clairement établi que fumer entraîne un état inflammatoire chronique qui augmente de façon majeure le risque de cancer du poumon, comme celui de la bouche, de la gorge, des reins ou de la vessie. Le tabagisme accentue également le risque de poussées inflammatoires dans la SEP,

mais aussi du handicap en l'absence de poussées. Il est donc urgent pour tous les fumeurs d'essayer d'arrêter cette intoxication, coûteuse et délétère pour l'ensemble de l'organisme ! L'arrêt n'étant pas facile, il ne faut pas hésiter à se faire aider. Depuis 2019, les produits de substitution nicotinique (patchs, pastilles, gommes à mâcher, etc.) sont remboursés lorsqu'ils sont prescrits par un professionnel de santé (la nicotine étant sans incidence sur le risque de poussée ou la progression du handicap, les substituts peuvent donc être utilisés sans arrière-pensée).

En ce qui concerne l'obésité, il existe là encore les preuves de ses méfaits, tant en population générale que lors d'une SEP. L'obésité augmente le risque de pathologies cardiovasculaires, de diabète et de problèmes articulaires (pour les genoux, notamment). Il est établi que le surpoids ou l'obésité à l'adolescence ont leur part dans le risque de développer une SEP. Et lorsque la SEP a commencé, l'obésité est un facteur de risque supplémentaire d'avoir un handicap physique plus important. Comme en population générale, il est donc recommandé aux personnes ayant une SEP d'avoir une alimentation équilibrée et pas trop riche, d'avoir une activité physique régulière et de contrôler leur poids.

Cancer : dépistage

Toutes les recommandations concernant le dépistage du cancer en population générale s'appliquent aussi aux patients atteints d'une SEP. L'utilisation d'un traitement immunosuppresseur incite à la réalisation parfaite de toutes les stratégies de dépistage afin de détecter un éventuel cancer à un stade précoce, améliorant ainsi les chances de traitement et de guérison. Parmi les cancers pour lesquels le dépistage est conseillé en population générale, citons le cancer du sein, avec la mammographie régulière chez les femmes, le cancer colorectal, avec le test de dépistage fécal puis une coloscopie si nécessaire, et le cancer du col de l'utérus, avec le frottis cervico-utérin. Ces programmes de dépistage visent à identifier les signes précoces de la maladie chez des personnes asymptomatiques, contribuant ainsi à réduire la morbidité et la mortalité liées à ces cancers. Ils ont évidemment toute leur place pour les patients vivant avec une SEP. Pour les patients bénéficiant d'un traitement immunosuppresseur, une surveillance dermatologique annuelle est recommandée. En effet, toute lésion suspecte mérite d'être enlevée rapidement.

Ostéoporose

L'ostéoporose est caractérisée par la diminution de la densité osseuse et la fragilité des os. C'est un problème de santé majeur, surtout chez les personnes âgées. Parmi les facteurs de risque qui contribuent au développement de l'ostéoporose, on trouve le vieillissement naturel, le sexe féminin (les femmes ont un risque accru, surtout après la ménopause), un faible indice de masse corporelle, une carence en calcium et en vitamine D, le manque d'exercice physique, le tabagisme et une consommation excessive d'alcool. Les personnes présentant une SEP sont, bien sûr, concernées.

Le diagnostic de l'ostéoporose est établi à l'aide d'une densitométrie osseuse, une analyse qui mesure la densité minérale osseuse.

Les résultats permettent d'évaluer le risque de fractures et d'orienter les décisions de traitement. Mais avant de chercher à diagnostiquer cette pathologie, il est intéressant d'essayer de la prévenir. Sa prévention commence par des habitudes de vie saines, y compris une alimentation riche en calcium et en vitamine D associée à des activités physiques régulières, particulièrement les exercices de renforcement musculaire. L'arrêt du tabac et la modération de la consommation d'alcool sont de même essentiels.

En ce qui concerne la prise en charge, elle peut inclure des médicaments visant à renforcer les os et à prévenir les fractures, en complément des mesures de prévention. La gestion des facteurs de risque et le suivi régulier avec un professionnel de santé sont cruciaux pour évaluer



Comment gérer l'annonce de la maladie ?
Comment vit-on avec une SEP au quotidien ?
Quelles sont les démarches à entreprendre ?

Bertrand Saudeau vous répond.



L'importance de l'hygiène alimentaire
et de la maîtrise du poids.
Y a-t-il des régimes recommandés ?

Camille Chéront vous répond.

l'évolution de la condition et ajuster le plan de traitement au besoin.

Traitement hormonal substitutif

Le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause est une option médicale visant à atténuer les symptômes souvent débilitants associés à la transition hormonale chez les femmes. Les indications typiques du THS incluent le soulagement des bouffées de chaleur, des troubles du sommeil et de la sécheresse vaginale. Cependant, son utilisation doit être réfléchie.

Des contre-indications, telles que des antécédents de cancer du sein, de maladie cardiovasculaire ou de thrombose veineuse profonde (phlébite, embolie pulmonaire), peuvent limiter sa pertinence. En ce qui concerne les femmes atteintes de SEP, l'utilisation du THS doit être discutée de la même façon que pour n'importe quelle femme. Ces traitements n'ont pas d'impact négatif sur l'évolution de la SEP et peuvent améliorer la qualité de vie. Cependant, la même prudence qu'en population générale est justifiée.



PENSÉE PHILOSOPHIQUE

Régis Aubry

Comme toutes les maladies neuro-évolutives, la SEP est, pour celui qui la vit, une succession de pertes. Ces pertes sont autant d'altérations de la qualité de la vie voire du sens que les personnes peuvent trouver à leur existence. Reconnaître l'expertise du patient, aider et soutenir ses proches, traiter les inconforts, accompagner la souffrance, prévenir ce que l'on sait devoir advenir est à la fois essentiel et complexe, exigeant un véritable travail d'équipe. La recherche sur ces questions centrales devrait se développer.



ARS et maladies neurodégénératives



Christine Casagrande

chef de projet maladies neuroévolutives, référente aide aux aidants, direction de l'organisation des soins et de l'autonomie, ARS

Bourgogne-Franche-Comté.

Depuis les plans Alzheimer (2008-2012) et Maladies neurodégénératives (2014-2019), les Agences régionales de santé (ARS) déclinent les orientations nationales au bénéfice des personnes (et de leurs aidants) présentant des pathologies de type Alzheimer et maladies apparentées, Parkinson, sclérose en plaques, etc., en même temps qu'elles appuient les professionnels qui les accompagnent au quotidien, du diagnostic au suivi de long cours. Un des enjeux est de considérer les spécificités de chacune de ces pathologies tout en contribuant globalement à l'amélioration de ces filières

de soins, avec pour seul mort d'ordre : la transversalité !

Cette transversalité se joue sur le terrain entre professionnels et, au niveau politique, avec des stratégies et des plans nationaux : Agir pour les aidants (2019 et 2023), Conférence nationale du handicap (2023), loi Bien vieillir (2023), plan national pour le développement des soins palliatifs à venir. Elle est possible grâce aux projets régionaux de santé de chaque ARS, impliquant à divers niveaux (élaboration, déclinaison, suivi, évaluation de sa politique de santé) les partenaires tels que les professionnels, les associations d'usagers, etc. Depuis 2016, avec la labellisation et le soutien des centres de ressources et de compétences sclérose en plaques (CRC SEP) régionaux au sein des CHU, un pas supplémentaire a été franchi pour la prise en soins des patients atteints de cette pathologie.

Se concrétisaient alors la structuration et la coordination entre médecine de ville et hôpital, une prise en charge

experte pluriprofessionnelle, personnalisée et de qualité. Les équipes des CRC SEP ont également pour mission l'enseignement auprès des professionnels de santé et la recherche relative à l'évolution des thérapies, mais elles sont avant tout garantes des articulations et des coopérations nécessaires entre les acteurs médico-sociaux de ville, les associations d'usa-

gers, les délégations et les réseaux SEP, et les autres centres experts. Formation, information grand public, éducation thérapeutique du patient, répit... la synergie est à l'œuvre entre ARS et CRC SEP, elle est le reflet et le témoin d'une déclinaison des politiques publiques qui se veut adaptée aux territoires, ambitieuse et efficiente pour toutes et tous.

Où trouver de la documentation ?

Une information médicale et scientifique actualisée est largement disponible auprès de plusieurs associations/fondations, fédérations de patients. Ces informations, accessibles sous la forme de livres, brochures, livrets, vidéos, etc., sont disponibles au format papier ou téléchargeables/consultables directement sur les sites Internet des structures.

Structures associatives francophones

- **France Sclérose en Plaques :**

www.francesep.org

France Sclérose en Plaques est dédiée à la fois au financement de la recherche sur la SEP et les maladies apparentées, et à l'aide aux patients, aux proches et aux aidants.

- **Société francophone de la sclérose en plaques (SFSEP) :**

<https://sfsep.org/>

La SFSEP est une société savante principalement dédiée aux professionnels de santé.

- **Fondation EDMUS :**

www.fondation-edmus.org/fr/

La Fondation Eugène-Devic EDMUS, impliquée et engagée dans la recherche, a créé une infrastructure logistique pour la collecte des données sur la SEP à l'échelle nationale.

- **FCRIN4MS :**

www.fcrin4ms.org/

FCRIN4MS est un réseau national de recherche clinique de la SEP et des maladies inflammatoires rares du système nerveux central. Le réseau FCRIN4MS présente des expertises scientifiques et méthodologiques et des compétences opérationnelles permettant d'accompagner chercheurs ou promoteurs académiques ou industriels à toutes les étapes d'un projet de recherche clinique.

- **Fédération pour la recherche sur le cerveau (FRC) :**

www.frcneurodon.org/

La FRC est un regroupement de plusieurs associations/fondations qui ont choisi d'unir leurs forces au sein d'une même structure destinée à encourager la recherche sur le cerveau et le système nerveux central.

- **Filière de santé Brain-Team :**

<https://brain-team.fr/>

La filière Brain-Team coordonne les actions des centres de référence prenant en charge les maladies rares du système nerveux central (SEP pédiatrique, NMOSD, MOGAD). Elle a pour mission de faciliter l'orientation et la prise en charge des patients atteints de maladies rares et de leurs familles, mais aussi de faciliter la collecte des données de santé, la diffusion des bonnes pratiques, la coordination

des actions de recherche, d'enseignement ou de formation.

- **Info SEP :**

sep.apf-francehandicap.org/

Le site Info SEP d'APF France handicap permet de découvrir des actualités, des ressources, des témoignages, des événements autour de la SEP.

- **NMO France :**

www.nmo-france.org/

NMO France a pour objectif d'accompagner et de soutenir toutes les personnes concernées par les maladies du spectre de la neuromyéélite optique ou NMOSD (*Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders*), ainsi que d'autres maladies inflammatoires rares du cerveau et de la moelle épinière comme la maladie du spectre des anticorps anti-MOG (MOGAD), la myélite transverse, l'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD), et la névrite optique (NO).

- **Société canadienne de la SP :**

<https://spcanada.ca>

- **Société suisse de la sclérose en plaques :**

www.multiplesklerose.ch/fr/

Site des structures associatives anglophones

- **Fédération internationale de SEP (MSIF) :** www.msif.org

- **Plateforme européenne de SEP (EMSP) :** <https://emsp.org/>



Présentation de la fondation France Sclérose en Plaques

France Sclérose en Plaques est issue du rapprochement de 3 structures : la fondation ARSEP, l'UNISEP et la LFSEP. Ces acteurs majeurs de la lutte contre la SEP ont uni leurs forces et leurs expertises pour créer ensemble, et avec les associations qui l'ont souhaité, la fondation France Sclérose en Plaques.

Cette fondation, reconnue d'utilité publique (RUP), deviendra l'acteur français de référence de la lutte contre la SEP.

La raison d'être de cette fondation consiste, d'une part, à stopper, réparer et vaincre la SEP grâce au financement de la recherche et, d'autre part, à agir avec et pour les patients et leurs proches afin de permettre une meilleure prise en charge des personnes atteintes d'une SEP ou d'une maladie apparentée et une amélioration de leurs conditions de vie.

Ce rapprochement permet désormais de mettre en commun les levées de fonds pour financer à la fois la recherche et l'aide aux patients tout en informant sur la maladie, en sensibilisant le grand public et en mobilisant les pouvoirs publics.

France Sclérose en Plaques agit uniquement grâce aux dons des donateurs qui la soutiennent.

Cette approche globale de la maladie répond aux attentes des personnes touchées et des professionnels de santé pour lesquels il est aujourd'hui essentiel d'accompagner les patients dans leur quotidien et sur le plan social, en parallèle des soins et de la recherche. Ainsi, la mutualisation des domaines d'expertises et des moyens de ces 3 structures permet de lutter plus efficacement contre la maladie. Les valeurs qui guident France Sclérose en Plaques sont l'unité, la solidarité, l'humanisme, l'éthique, l'engagement, l'ouverture et l'innovation. Car il est primordial d'agir au service des personnes atteintes d'une SEP ou de maladies apparentées dans le respect de valeurs morales et déontologiques rigoureuses qui seront garantes de nos choix.

La maladie a de multiples visages, mais face à elle, nous nous devons d'être unis.



Fondation EDMUS

La fondation EDMUS est reconnue d'utilité publique dès sa création en 2010. Sa mission est de comprendre le retentissement de la SEP dans la

vie des patients et d'améliorer leur prise en soins. La recherche clinique et fondamentale lui permet d'agir en ce sens. Cette mission est rendue possible grâce à 2 outils indispensables et complémentaires : le logiciel EDMUS et l'Observatoire français de la sclérose en plaques (OFSEP).

Le logiciel EDMUS est un dossier médical de spécialité, standardisé, consacré à la SEP. À partir de 2024, il deviendra une plateforme informatique nationale parfaitement sécurisée, qui facilitera les échanges d'information entre professionnels de santé et chercheurs. L'OFSEP est né en 2010, alors que les neurologues français utilisant le logiciel EDMUS voulaient partager leurs données pour faire avancer la recherche. Aujourd'hui, l'OFSEP rassemble plus de 80 000 dossiers, ce qui en fait la plus importante cohorte nationale de patients SEP. L'utilisation de ces données par les chercheurs a permis des réalisations concrètes pour améliorer la prise en charge de la maladie : meilleure connaissance de l'évolution de la maladie à long terme, de la SEP à début pédiatrique, de l'impact de la vie génitale chez la femme (grossesse, procréation médicalement assistée), comparaison des stratégies thérapeutiques en vie réelle pour une médecine plus personnalisée, éléments rassurants sur les vaccinations.

L'OFSEP abrite également 2 cohortes de maladies rares apparentées à la SEP : les maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) et les maladies associées aux anticorps anti-MOG. Ces 2 cohortes ont permis des progrès immenses dans la connaissance et la prise en charge de ces maladies. La fondation EDMUS est garante de la sécurité informatique des données, conformément au règlement général sur la protection des données (RGPD). L'OFSEP est garant de la qualité scientifique des projets qui sont menés à partir de ces données, en imposant une évaluation scientifique stricte. Ainsi, tous, cliniciens, chercheurs, mais aussi patients, contribuent à faire avancer les connaissances sur la SEP et les maladies apparentées.

Depuis 2023, la fondation finance une chaire de recherche, dont la lauréate de l'année est Emmanuelle Leray, de l'École des hautes études pour la santé publique de Rennes. La chaire, intitulée INSPIRE (inégalités dans la sclérose en plaques : les identifier pour y remédier), porte un programme ambitieux, mêlant neurologie, santé publique, épidémiologie, sciences humaines et sociales. Son objectif est de mettre à jour les déterminants des inégalités induites par la SEP et leur retentissement dans la vie des patients pour proposer des actions concrètes et mieux y remédier.

Sans but lucratif, les activités de la fondation sont menées dans un esprit de neutralité et d'indépendance, donc d'objectivité médicale et scientifique.



Société francophone de la sclérose en plaques

La Société francophone de la sclérose en plaques (SFSEP) est une société savante qui a vu le jour en 2015. Ses membres sont des professionnels de santé et des chercheurs francophones (France, pays du bassin méditerranéen, Belgique, Suisse) impliqués dans la prise en charge de cette affection, mais aussi des affections apparentées comme les maladies du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD). Sa gouvernance est assurée par un conseil d'administration composé de neurologues, de médecins de médecine physique et de réadaptation, d'universitaires, d'hospitaliers, de libéraux et d'un ou d'une infirmière. Sa principale mission est de favoriser la diffusion et l'évolution des connaissances sur la SEP. Elle assure une veille scientifique et établit des recommandations, régulièrement mises à jour, à l'usage de professionnels de santé en suivant une méthodologie rigoureuse définie par la Haute Autorité de santé.

Ces recommandations, accessibles à tous sur le site de la SFSEP, permettent de guider les praticiens dans leur exercice et d'harmoniser les pratiques de soins sur le territoire national.

La SFSEP propose une formation continue en ligne afin que ses adhérents aient accès à des connaissances validées et à jour. Elle participe également à la formation des neurologues jeunes diplômés en organisant pour eux et chaque année un séminaire d'enseignement.

La SFSEP est en lien avec les associations de patients, notamment France sclérose en plaques pour laquelle elle tient une permanence téléphonique hebdomadaire afin de répondre aux questions des patients.

Également avec France sclérose en plaques, mais aussi avec d'autres partenaires, la SFSEP contribue à l'évolution des connaissances en soutenant le développement de projets de recherche clinique novateurs et collaboratifs visant à améliorer la prise en charge thérapeutique, mais

aussi à mieux connaître l'organisation du parcours de soins et d'une prise en charge qualitative des patients. Elle s'appuie sur l'expertise de FCRIN4MS, réseau national de recherche dont l'enjeu clinique concerne la SEP et les maladies inflammatoires rares du système nerveux central. La SFSEP collabore aussi, en fonction de la nature des projets de recherche, avec l'OFSEP.

La SFSEP est également engagée aux côtés des réseaux de soins, des dispositifs d'appui à la coordination, des 23 centres de ressources et de compétences SEP (CRC SEP) et des 3 centres experts de la NMOSD qui proposent, en plus de leur expertise médicale, une prise en charge pluriprofessionnelle. Elle soutient leur pérennité et leur développement auprès des autorités de santé.

La SFSEP est une société savante vivante et dynamique qui a toujours pu compter sur la grande mobilisation de ses adhérents et sur le soutien de ses partenaires industriels ou associatifs.



Partenaires

Ad Scientiam : MSCopilot®

L'une des convictions d'Ad Scientiam est que la mesure et le suivi de l'évolution des maladies graves et invalidantes en vie réelle est indispensable à une meilleure prise en charge des patients. Pour ce faire, l'entreprise conçoit des biomarqueurs digitaux qui sont des mesures physiologiques et comportementales validées cliniquement, générées par le patient grâce à son smartphone. Ainsi, chaque patient devient acteur de sa santé.

- MSCopilot® est le premier dispositif médical logiciel marqué CE pour l'autoévaluation en vie réelle des patients atteints de SEP. Ce dispositif permet aux patients de réaliser des tests de suivi à domicile des symptômes de la SEP : marche, dextérité fine, cognition, vision à bas contraste. Ces résultats, partagés grâce à un tableau de bord avec l'ensemble des professionnels de santé qui suivent le patient, apportent des informations précieuses pour faciliter leur prise de décision clinique et ainsi permettre une prise en charge plus individualisée.

Biogen

Biogen est une entreprise américaine spécialisée dans le traitement de la SEP. Elle propose aussi aux patients :

- des brochures téléchargeables, notamment des brochures pour expliquer la maladie à des enfants sur son site <https://www.Biogen-france.fr/> ;
- des brochures, des vidéos et des fiches pratiques destinées aux patients sur son site la Maison de la SEP : <https://www.lamaisonde-lasep.fr/> ;
- Cléo, une application mobile gratuite conçue pour accompagner et aider les personnes vivant avec la SEP en leur apportant de l'information, du soutien et des outils pour surmonter les difficultés de la vie quotidienne : <https://www.cleo-app.fr/>

Coloplast

Coloplast est une entreprise danoise dont la mission est de faciliter la vie des patients qui souffrent de troubles intimes. Elle développe des produits et des services qui permettent aux utilisateurs de mener une vie plus active.

Les troubles urinaires et colorectaux impactent considérablement la vie des personnes qui en souffrent. Ces symptômes, parfois présents dans la SEP, ne doivent pas être négligés, car de nombreuses solutions thérapeutiques existent pour les prendre en charge et ainsi faciliter le quotidien des patients.

Coloplast a à cœur d'informer l'ensemble des personnes touchées : patients, aidants et professionnels de santé, afin que le plus grand nombre accède aux solutions qui conviennent pour rester actifs, autonomes et sereins au quotidien.

Du contenu informatif sur les troubles urinaires est disponible dans la rubrique consacrée à la SEP sur son site Internet (<https://www.coloplast.fr/intestin-vessie/utilisateurs/sclerose-en-plaques/>), où l'on peut également télécharger gratuitement le guide *Troubles urinaires et sclérose en plaques*.

Janssen France

La mission de Janssen est de bâtir un futur dans lequel les maladies n'existent plus. Et nous œuvrons sans relâche, en tant qu'entreprise pharmaceutique du groupe Johnson & Johnson, pour faire de ce futur une réalité. Nous repoussons les limites de la science pour lutter contre les maladies. Nous faisons preuve d'ingéniosité pour améliorer l'accès aux soins et faire renaître l'espoir. Nos efforts se concentrent sur les aires thérapeutiques dans lesquelles nous pouvons vraiment faire la différence : l'onco-hématologie, l'immunologie, la virologie et les maladies infectieuses, les neurosciences, les maladies cardio-

vasculaires et métaboliques, ainsi que l'hypertension artérielle pulmonaire.

Pour en savoir plus :

- www.janssen.com/france
- LinkedIn : <https://www.linkedin.com/showcase/janssen-france/>
- X (ex-Twitter) : <https://twitter.com/JanssenFRA>

Merck

Depuis plus de 20 ans, le groupe Merck est engagé aux côtés des patients et des professionnels de santé pour contribuer à améliorer la prise en charge de la SEP. Fort de cette expérience, Merck a développé de nombreux outils et services à destination des patients, afin de les accompagner au mieux dans leur quotidien. Sur le site www.merck.fr/sep, des brochures sur la SEP en lien avec l'alimentation, le désir d'enfants, la conduite automobile, l'adolescence, les aidants, et de nombreux autres thèmes sont téléchargeables gratuitement. Par ailleurs, les personnes touchées par la SEP ou leurs aidants peuvent échanger librement et partager des conseils et bonnes pratiques grâce à la communauté Boxons la SEP qui rassemble plus de 20 000 abonnés sur Facebook et Instagram (<https://www.facebook.com/BoxonsLaSep> et <https://www.instagram.com/boxonslasep>).

Novartis

C'est en connaissant sa maladie que l'on reprend le pouvoir sur sa vie !

C'est ce que Novartis souhaite mettre en avant avec SEP&Vous, site destiné aux patients et à leurs proches. Vous pourrez y retrouver :

- un site Internet (www.sep-et-vous.fr), qui propose de nombreux articles détaillés sur la SEP, complétés par des supports imprimés adaptés ;
- une page Facebook, où les patients peuvent partager leur expérience, poser des questions, etc. (facebook.com/sepetyous) ;
- les podcasts *La vie en sclérose ?*, qui donnent la parole aux patients SEP en mettant en lumière des histoires authentiques et émouvantes à retrouver sur toutes les plateformes d'écoute (Apple Podcasts, Spotify, Deezer) ;
- une formation complète et gratuite disponible en ligne qui permet aux plus curieux d'approfondir leurs connaissances dans la SEP (www.formation-sclerose-en-plaques.fr) ;
- l'application Professeur Fizzgobble, première application mobile destinée aux enfants de parents atteints de SEP.

Roche

Il existe de nombreuses associations de patients et d'aidants dans la SEP et la NMOSD, chacune riche de ses expériences et de son histoire. Fédérés par le même objectif d'accompagnement, différentes associations et le laboratoire pharmaceutique Roche se sont réunis au sein d'un comité, le comité CAP SEP NMO (comité aidants et patients SEP et NMO). En coordonnant leurs actions, ce comité permet d'enrichir l'offre de solutions destinées aux patients et aux aidants. Deux premières réalisations valorisées sur le site Lumière sur la SEP (<https://www.lumieresurlasep.fr/>) ont vu le jour. Vous pouvez découvrir :

- SEP/mes droits : le premier site d'aide permettant aux personnes atteintes de SEP et à leurs proches d'accéder à toutes les informations relatives à leurs droits et offrant un soutien dans les démarches administratives, juridiques et sociales (<https://www.sep-mes-droits.fr/>) ;
- la campagne JMSEP 2023 et 2024 – Les athlètes du quotidien : elle met en lumière les symptômes variés et les handicaps souvent invisibles qui touchent les personnes atteintes de SEP.

Sandoz

Sandoz est le leader mondial des médicaments génériques et biosimilaires, son objectif étant de favoriser l'accès à ces médicaments au plus grand nombre et d'être pionnier dans son domaine. 22 000 personnes de plus de 100 nationalités différentes travaillent ensemble pour mettre les médicaments Sandoz à la disposition de quelque 500 millions de patients dans le monde, ce qui permet de réaliser des économies importantes en matière de soins de santé et d'avoir un impact social total encore plus important. Plus de 1 500 produits traitent de maladies allant du simple rhume au cancer. Sandoz, dont le siège social se trouve à Bâle, en Suisse, existe depuis 1886. Son histoire est marquée par le Calcium Sandoz en 1929, la première pénicilline orale du monde en 1951 et le premier biosimilaire au monde en 2006. En neurologie, le laboratoire collabore avec plus de 3 associations de patients pour mieux comprendre leurs attentes et coconstruire ensemble (Course du cerveau, brochures et témoignages de patients, etc.). Sandoz déploie des initiatives et met à disposition des ressources pour soutenir, informer et améliorer la qualité de vie des patients SEP et de leurs proches.

Sanofi

Véritable ADN et pilier fondamental de la mission de Sanofi depuis plus de 10 ans, le patient demeure au cœur d'un engagement fort dans la SEP. Sanofi déploie des initiatives de soutien, met à disposition des ressources éducatives et offre d'autres moyens visant à informer et à renforcer l'autonomie des patients et de leurs proches. Cette démarche englobe la sensibilisation à la pathologie, notamment par un partenariat historique avec la fondation France Sclérose en plaques et Défi Voile Solidaires en Peloton, ou lors du MS Day national. Par le biais du site Sep-Ensemble, conçu par une patiente-médecin, Sanofi met à disposition des documents destinés à améliorer la qualité de vie des patients et des aidants. Sanofi s'investit également dans l'insufflation d'espoir auprès des patients en encourageant la pratique régulière d'une activité physique, illustrée par divers événements tout au long de l'année (équithérapie, ski, courses...). L'engagement de Sanofi s'étend également aux professionnels de santé à travers des ressources éducatives et notamment pour l'éducation thérapeutique du patient (Jeu SEParty, cartes SEPtômes).

Références bibliographiques

Chapitre 1

- Pour en savoir plus sur la répartition mondiale de la SEP : <https://www.atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms>
- Pour connaître les données de l'observatoire de la SEP (OFSEP) : <https://www.ofsep.org/fr/>
- Pour connaître les données de l'Assurance maladie : carte de prévalence de la prise en charge pour une sclérose en plaques, l'Assurance maladie (ameli.fr)
- Pour connaître les recommandations de la Société francophone de sclérose en plaques (SFSEP) sur la vaccination : <https://sfsep.org/sep-et-vaccinations/>

Chapitre 3

- Que sont les neurofilaments : https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/interet-des-neurofilaments-dans-la-SEP-complet-Eric-Thouvenot-mai-2019.pdf
- Échanges sur les SEP progressives : <https://www.youtube.com/watch?v=qX7EyOi-hCI&t=12s>

Chapitre 4

- Conseils pour mieux dormir
Différents sites Internet donnent des explications sur le sommeil et les conseils pour en améliorer la qualité :
 - Site <https://www.ameli.fr/> : insomnies de l'adulte
 - Site du ministère de la Santé et de la Prévention : https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Sommeil_un_carnet_pour_mieux_comprendre.pdf
 - Institut national du sommeil et de la vigilance : <https://institut-sommeil-vigilance.org/10-recommandations-de-nos-medecins-du-sommeil-pour-bien-dormir/>
- Principales batteries neuropsychologiques développées pour la SEP

Fonction étudiée	NPSBMS	BRB-N	SEFCI	BdR	MACFIMS	BCcogSEP	BICAMS
VTI		SDMT	SDMT		SDMT	Codes WAIS	SDMT
Mémoire de travail - VTI	PASAT 2	PASAT 3		PASAT 2	PASAT 3	PASAT 3 et 2	
				Empan inverse	PASAT 2	Empan	
Mémoire épisodique verbale	SRT	SRT	SWL	CVLT	CVLT-II	SRT	CVLT-II
Mémoire épisodique visuospatiale	SPART (7/24)	SPART (10/36)			BVMT-R	SPART (10/36)	BVMT-R
Fluence	COWAT	WLG	SILS		COWAT	WLG	
Autres fonctions exécutives					D-KEFS sorting test	Ordres contraires	
						Go/No go	
Autres					JLOT		
Plainte				MSNQ			

Le tableau ci-dessus résume les principales batteries développées dans la SEP, dont la durée de passation varie de 15 minutes pour la *Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis* (BICAMS) à près de 90 minutes pour la *Minimal Neuropsychological Assessment of MS patients* (MAC-FIMS).

Le *Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire* (MSNQ) est un questionnaire de 15 items cotés de 0 (aucune gêne) à 5 (gêne maximale). Pour un dépistage précoce, le *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) prédit le mieux l'atteinte cognitive par rapport à la *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT). Sa version informatisée (*Computerized Speed Cognitive Test*, CSCT) a une sensibilité au moins équivalente mais est moins affectée par l'effet test-retest de la SDMT. Il s'agit d'un test cognitif évaluant la vitesse de traitement de l'information, validé et normé chez des sujets sains d'une population française adulte dont la valeur discriminative pour les troubles cognitifs de la SEP a été établie. Le sujet doit donner à l'oral durant 90 secondes le maximum de chiffres correspondant à une liste de symboles à l'aide d'une clé de correspondance affichée sur l'écran. L'examinateur entre les réponses sur le clavier et les résultats sont affichés à la fin du test.

- Échelles d'évaluation des troubles de l'humeur
La Beck Depression Inventory (BDI), l'Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) et la Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) permettent l'évaluation de la dépression tandis que la State-Trait Anxiety Inventory (STAI) et la Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) évaluent l'anxiété. L'Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) évalue les 2 dimensions.
- Conseils sur le permis de conduire
La liste des médecins agréés est disponible sur le site Internet de la préfecture du département du patient (par exemple, pour la Loire-Atlantique, www.loire-atlantique.pref.gouv.fr).

En pratique, il faut prendre contact avec un médecin de ville agréé par la préfecture. Ce médecin ne doit pas être le médecin traitant. Il vérifie que la personne est capable de maîtriser les règles de circulation et les spécificités de son environnement afin de réagir de manière appropriée aux diverses situations rencontrées. Il peut prescrire des examens complémentaires si besoin.

Le jour du contrôle, il faut se munir des originaux de la pièce d'identité, du permis de conduire et de tous les éléments utiles concernant l'état de santé. En fonction de ce bilan, il peut être décidé : une aptitude normale à la conduite, des adaptations et/ou limitations (par exemple, ne pas conduire la nuit, ou sur des grandes distances), ou une inaptitude complète à la conduite. Le médecin remet l'original de l'avis médical au patient.

En cas d'avis favorable, la demande de renouvellement du permis se fait en ligne sur le site de l'ANTS. Il faut joindre l'avis du médecin aux pièces justificatives demandées. En cas d'avis défavorable, le préfet demande par courrier de restituer le permis de conduire et invite le patient à présenter ses observations. À la fin du délai fixé pour recueillir les observations, le préfet notifie sa décision au patient par lettre (aptitude temporaire, aptitude avec restrictions, inaptitude).

- Pour tout savoir sur les PRO
<https://www.youtube.com/watch?v=ZDaXrnTyhX4>

Chapitre 5

- Les mécanismes de la SEP illustrés : <https://www.arsep.org/library/media/other/manifestations/2023/Les-mecanismes-de-la-SEP-ARSEP-2023.pdf>
- Participer à un essai clinique : <https://www.arsep.org/library/media/other/Recherche/Participer-a-un-essai-clinique-v2.pdf>

Chapitre 6

- Des recommandations nationales sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la NMO ont été proposées par le centre de référence MIRCEM et sous l'égide de la Haute Autorité de santé

et sont disponibles à l'adresse suivante : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3245151/fr/les-maladies-du-spectre-de-la-neuromyelite-optique-nmosd

- Des recommandations nationales sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la MOGAD ont été proposées par le centre de référence MIRCEM et sous l'égide de la Haute Autorité de santé et sont disponibles à l'adresse suivante : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3382586/fr/le-spectre-des-maladies-a-anticorps-anti-mog
- Site du centre de référence des maladies rares inflammatoires du cerveau et de la moelle (MIRCEM) : <https://mircem.fr/>

Chapitre 7

Il existe 2 formulaires MDPH pour la RQTH : le 1^{er} formulaire est rempli par le demandeur seul ou avec l'aide d'une assistante sociale et indique son état civil, sa situation familiale et professionnelle, ses difficultés et ses demandes. Si la demande concerne uniquement la RQTH, il est possible de cocher "Je souhaite bénéficier d'une procédure simplifiée" en page 4 du formulaire. Cela permet le passage uniquement devant le médecin de la MDPH et non toute la commission. Le formulaire est unique, il comporte donc de nombreuses sections dont seulement une partie concerne la situation du demandeur.

Le 2^e formulaire est rempli par le médecin traitant ou le neurologue pour décrire les problèmes de santé et leurs conséquences sur la vie quotidienne. Ce sont les conséquences au quotidien (et non la pathologie) qui vont être prises en compte par la commission de la MDPH pour répondre aux demandes.

Chapitre 8

- Médecines alternatives et complémentaires : https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Medecines-alternatives-complementaires-Dossier-web-Revue-ARSEP-2020.pdf

Chapitre 9

Invalidité, incapacité, taux d'incapacité, inaptitude : quelles sont les différences ?

L'**invalidité** et l'**incapacité** sont des notions issues du Code de la Sécurité sociale, alors que l'**inaptitude** est issue du Code du travail et le taux d'incapacité relève du Code de l'action sociale et des familles.

Une personne est en **invalidité** lorsque sa capacité de travail ou de gain est réduite d'au moins deux tiers à la suite d'une maladie ou d'un accident non professionnel. Le classement en invalidité (3 catégories), établi par le médecin-conseil de la CPAM, permettra d'attribuer une pension pour compenser la perte de salaire. Cette invalidité est attribuée à titre provisoire et peut être révisée, suspendue ou même supprimée en fonction de l'évolution de la situation de la personne.

L'**incapacité** fait suite à un accident du travail ou à une maladie professionnelle. L'incapacité temporaire est prescrite par le médecin traitant sous la forme d'un arrêt de travail. Elle donne lieu au versement d'indemnités journalières. L'incapacité permanente est évaluée par le médecin conseil de la CPAM. Elle ouvre droit à une indemnité ou à une rente.

Le **taux d'incapacité** est reconnu par la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH) qui évalue les conséquences du handicap sur la vie de la personne. La MDPH évalue ce taux à partir d'un guide-barème qui se base sur les conséquences de la maladie dans les actes de la vie quotidienne.

L'**inaptitude au travail** correspond à l'impossibilité pour un salarié d'occuper son poste de travail en raison de son état de santé. Seul le médecin du travail peut déclarer un salarié médicalement inapte à tenir son poste de travail dans l'entreprise. Cette inaptitude est déclarée lorsqu'il est constaté qu'aucune mesure d'aménagement, d'adaptation ou de transformation du poste n'est possible.

Le point sur la sclérose en plaques et maladies apparentées en 2024

Les **Centres de ressources et de compétences** (CRC) offrent une prise en charge pluriprofessionnelle associant neurologues experts et professionnels paramédicaux formés à la prise en charge de la SEP ou d'une autre affection inflammatoire démyélinisante du système nerveux central (encéphalomyélite aiguë disséminée, neuromyérite de Devic, etc.) pour lesquelles la complexité du diagnostic et/ou de la prise en charge nécessitent une intervention pluriprofessionnelle et une concertation pluridisciplinaire.

Ils proposent un appui à l'élaboration des plans personnalisés de santé des personnes atteintes de SEP en coopération avec l'offre de soins libérale et hospitalière de proximité. Ils interviennent en complémentarité avec les réseaux territoriaux existants.

Ils contribuent à améliorer la diffusion des connaissances auprès des professionnels et des malades, à améliorer la lisibilité de l'offre de soins et à harmoniser les pratiques à l'échelon de la région. Ils élaborent également des programmes d'éducation thérapeutique.

Ainsi, les CRC SEP ont pour mission de favoriser l'harmonisation des pratiques, la formation des personnels médicaux et paramédicaux, la production d'outils de formation, de programmes d'éducation thérapeutique et de coordination des acteurs. Toutefois, le recours au CRC SEP est prioritairement destiné aux patients adressés par un praticien de la région (neurologue, médecin traitant, autre spécialiste) ou par le réseau territorial existant.

Liste des centres de ressources et de compétences

Hauts-de-France

Amiens – CRC SEP Picardie

CHU Amiens-Picardie

Lille – CRC SEP Nord-Pas-de-Calais

CHU de Lille – hôpital Salengro

Lille – CRC SEP associé Nord-Pas-de-Calais

Groupe des hôpitaux de l'institut catholique de Lille

Hôpital Saint-Vincent-de-Paul

Normandie

Caen – CRC SEP Normandie

CHU de Caen Normandie

Rouen – CRC SEP associé Normandie

CHU de Rouen

Île-de-France

Créteil – CRC SEP Grand Paris Est

Groupe hospitalier Henri-Mondor AP-HP

Paris – CRC SEP Paris – AP-HP

AP-HP, hôpital de la Pitié-Salpêtrière

Site Internet : www.crcsep-parispsl.fr

Paris – CRC SEP Paris – Saint-Antoine

Hôpital Saint-Antoine AP-HP

Paris – CRC SEP Paris – Fondation Rothschild

Hôpital Fondation Adolphe de Rothschild

Poissy – CRC SEP Île-de-France – Ouest

Centre hospitalier intercommunal de Poissy/Saint-Germain-en-Laye

Site Internet : <https://crcsepidfo.fr>

Grand Est

Nancy – CRC SEP Lorraine

CHU de Nancy – Hôpital central

Reims – CRC SEP Champagne-Ardenne

CHU de Reims — Hôpital Maison Blanche

Strasbourg – CRC SEP Alsace

CHU de Strasbourg – Hôpital de Hautepierre

Bretagne

Rennes – CRC SEP Bretagne

CHU de Rennes — Hôpital Pontchaillou

Pays de la Loire

Nantes – CRC SEP Pays de la Loire

CHU de Nantes

Centre-Val de Loire

Tours – CRC SEP Centre-Val de Loire

CHRU de Tours

Bourgogne-Franche-Comté

Besançon – CRC SEP associé Franche-Comté

CHRU de Besançon

Dijon – CRC SEP Bourgogne

CHU de Dijon-Bourgogne

Nouvelle-Aquitaine

Bordeaux – CRC SEP Aquitaine

CHU de Bordeaux, hôpital Pellegrin

Limoges – CRC SEP Limousin

CHU Dupuytren 1

Poitiers – CRC SEP associé Poitou-Charentes

CHU de Poitiers

Auvergne-Rhône-Alpes

Clermont-Ferrand – CRC SEP Auvergne

CHU de Clermont-Ferrand — Hôpital
Gabriel-Montpied

Grenoble – CRC SEP Rhône-Alpes

CHU de Grenoble

Lyon – CRC SEP Rhône-Alpes

CHU – Hospices civils de Lyon

Occitanie

Montpellier – CRC SEP Languedoc-Roussillon

CHU Gui-de-Chauliac – Montpellier

**Nîmes – CRC SEP associé Languedoc-
Roussillon**

CHU Caremeau-Nîmes

Toulouse – CRC SEP Midi-Pyrénées

CHU de Toulouse, Hôpital Purpan

PACA

Marseille – CRC SEP PACA – Marseille

AP-HM – Hôpital de la Timone

Site Internet : www.crc-sepmarseille.com

Nice – CRC SEP PACA – Nice

CHU Nice-Hôpital Pasteur 2

Site Internet : www.crc-sep-nice.com

Départements et territoires d'outre-mer

Fort-de-France – CRC SEP Martinique

CHU de Fort-de-France

Le point sur la sclérose en plaques et maladies apparentées en 2024

Des **réseaux de santé** ont été mis en place dans plusieurs régions de France par les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des personnes atteintes de SEP ou de maladies apparentées.

L'objectif de ces réseaux est de favoriser une prise en charge de qualité, avec équité, au plus proche du domicile de la personne souffrant de ces affections. Ainsi, les réseaux organisent et facilitent la complémentarité et la coordination de tous les acteurs de la prise en charge des malades. Les réseaux de santé sont aussi le carrefour de l'information et de la communication sur la SEP en interne et en externe, notamment en participant à l'élaboration d'outils de formation, de soins et de recherche.

Liste des réseaux

PARC SEP : Plateforme d'Accompagnement de Ressources et de Coordination Pour la Sclérose En Plaques et la maladie de Parkinson
Départements concernés : 59 / 62 / 60 / 02 / 80
Site Internet : www.parcsep.fr
Mail : secretariat@parcsep.fr
Téléphone : 03 20 49 04 04

Normandie SEP (antenne Rouen)

Départements concernés : 27 / 76
Site Internet : <https://www.normandiesep.com>
Mail : antennrouen@normandiesep.com
Téléphone : 02 35 89 11 65

Normandie SEP (antenne Caen)

Départements concernés : 14 / 50 / 61
Site Internet : <https://www.normandiesep.com>
Mail : antennecaen@normandiesep.com
Téléphone : 02 31 08 16 00

SYNAPSE - structure régionale neuro SEP

Départements concernés : 78 / 92 / 95
Site Internet : <https://www.reseausep.fr>
Mail : reseau.sep.idf.ouest@orange.fr
Téléphone : 01 30 15 85 44

SINDEFI-SEP : réseau sclérose en plaques et maladies inflammatoires du système nerveux Île-de-France

Départements concernés : 75 / 77 / 91 / 93 / 94
Site Internet : <https://www.sindefi.org>
Mail : coordination@sindefi.org
Téléphone : 01 58 43 39 00

Réseau LORSEP : réseau lorrain pour la prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques

Départements concernés : 52 / 54 / 55 / 57 / 88
Site Internet : <https://www.lorsep.org>
Mail : contact@lorsep.org
Téléphone : 03 83 30 27 78

ALSACEP : réseau de santé alsacien dédié aux patients atteints de sclérose en plaques, à leurs proches et aux soignants concernés par la SEP

Départements concernés : 67 / 68
Site Internet : <https://www.alsacep.org>
Mail : infos@alsacep.org
Téléphone : 03 89 30 54 17

RÉSEP Pays de Loire : réseau sclérose en plaques Loire-Atlantique / Maine-et-Loire / Mayenne / Sarthe / Vendée
Départements concernés : 44 / 49 / 72 / 53 / 85
Site Internet : <https://www.resep-paysdeloire.org>
Mail : BP-RESEP-PAYS-DE-LOIRE@chu-nantes.fr
Téléphone : 02 40 16 59 63

Réseau Neuro Centre
Départements concernés : 18 / 28 / 36 / 37 / 41 / 45
Site Internet : <https://www.reseauneurocentre.fr>
Mail : secretariat@reseauneurocentre.fr
Téléphone : 02 47 77 06 45

Réseau Neuro SEP Auvergne
Départements concernés : 03 / 15 / 43 / 63
Site Internet : <https://www.neurosep.fr>
Mail : contact@neurosep.fr
Téléphone : 04 73 15 14 45

Réseau Rhône-Alpes SEP

Départements concernés : 01 / 07 / 26 / 38 / 42 / 69 / 73 / 74
Site Internet : <https://www.rhone-alpes-sep.org>
Mail : secretariat@rhone-alpes-sep.org
Téléphone : 04 72 68 13 14

Pôle Régional MND : pôle ressources régionales des maladies neuro-dégénératives
Départements concernés : 31 / 32 / 81 / 82 / 09 / 12 / 46 / 65
Site Internet : <https://www.mnd-occitanie.fr>
Mail : contact@mnd-occitanie.fr
Téléphone : 05 62 74 18 79

Réseau PACASEP

Départements concernés : 04 / 05 / 06 / 13 / 83 / 84
Site Internet : <http://www.pacasep.org>
Mail : crcsep-pacasep@ap-hm.fr
Téléphone : 04 91 42 00 96

Association Neuro Bretagne

Départements concernés : 22 / 29 / 35 / 56
Site Internet : <https://www.neuro-bretagne.com/sclerose-en-plaques.php>
Mail : reseausep@neurobretagne.org
marie.guillet@chu-rennnes.fr
Téléphone : 02 99 28 90 38

A

Adipocytes. Les adipocytes, ou cellules adipeuses, sont des cellules permettant le stockage des graisses dans le corps.

Agefiph. L'Agefiph est chargée de soutenir le développement de l'emploi des personnes en situation de handicap. Pour cela, elle propose des services et aides financières pour les entreprises et les personnes.

Agnosie. L'agnosie se caractérise par une incapacité à identifier un objet en utilisant au moins l'un de ses 5 sens.

Agrégat lymphoïde. Un agrégat lymphoïde ou lymphocytaire est une zone inflammatoire riche en lymphocytes T et/ou B.

Alexithymie. L'alexithymie est une difficulté à identifier, différencier et exprimer ses émotions, ou parfois celles d'autrui.

Anticorps monoclonaux. Les anticorps monoclonaux sont des anticorps synthétisés naturellement par un groupe de lymphocytes B identiques et activés reconnaissant la même séquence d'un antigène.

Aphasie. L'aphasie est une perte partielle ou complète de la capacité à s'exprimer ou comprendre le langage écrit et parlé.

Aplasie. L'aplasie correspond à une forte diminution des globules blancs, accompagnée d'une baisse des autres composants du sang (globules rouges et plaquettes).

Apraxie. L'apraxie est l'incapacité d'exécuter des mouvements intentionnels malgré une volonté et une capacité motrice conservées.

Aspect amiboïde. Un aspect amiboïde caractérise des cellules présentant une forme irrégulière avec des projections mobiles qui lui permettent de se déplacer.

Astrocyte. Les astrocytes sont des cellules gliales présentant souvent une forme d'étoile (aster : étoile en grec ancien) ; ils ont de nombreuses fonctions : fournissent un apport en nutriments aux neurones, maintiennent l'environnement chimique, contribuent à stabiliser la paroi des vaisseaux sanguins et à former la barrière hématoencéphalique.

Ataxie. L'ataxie est un défaut de coordination des mouvements volontaires au niveau des membres entraînant des sensations d'instabilité, d'ébriété, de maladresse ou des chutes.

Axone. L'axone est le principal prolongement du neurone. Il conduit le signal électrique (potentiel d'action).

B

Bandes oligoclonales. Les bandes oligoclonales révèlent la présence de protéines immunitaires, les immunoglobulines, dans le liquide cébrospinal prélevé par ponction lombaire. Elles sont suggestives d'une inflammation du système nerveux central. Elles sont présentes chez plus de 95 % des personnes atteintes de SEP.

Barrière hématoencéphalique. La barrière hématoencéphalique est présente au niveau de la paroi des vaisseaux sanguins cérébraux. Constituée par les cellules endothéliales vasculaires sous le contrôle des astrocytes, elle protège le cerveau en limitant fortement le passage de molécules toxiques, de protéines et de globules blancs du sang vers le cerveau.

C

Cellules endothéliales. Les cellules endothéliales forment une couche très fine (endothélium) qui tapisse tous les vaisseaux sanguins. Les cellules endothéliales cérébrales ont des propriétés particulières : elles forment la barrière hématoencéphalique.

Cellules gliales. Les cellules gliales sont indispensables à la survie des neurones (nutrition, protection, soutien physique). On distingue 2 catégories : la macroglie composée des astrocytes, oligodendrocytes et épendymocytes et la microglie.

Cellules microgliales. Ce sont les cellules immunitaires du système nerveux central. Elles sont spécialisées dans l'ingurgitation des déchets, leur destruction et leur élimination. Leurs fonctions sont proches de celles des macrophages.

Cellules phagocytaires. Les cellules phagocytaires (macrophages, cellules microgliales, astrocytes, etc.) ont une activité de phagocytose, c'est-à-dire d'intériorisation et de digestion des particules indésirables/toxiques pour les tissus.

Céramide. Une céramide est une protéine constituée de plusieurs molécules et notamment un acide gras. Ces molécules sont abondantes dans les membranes cellulaires. Elles jouent principalement un rôle structurel dans les membranes biologiques, mais peuvent intervenir également dans la signalisation lipidique.

Chondrocytes. Les chondrocytes sont des cellules qui synthétisent les composants du cartilage (comme le collagène).

Chondroïtines sulfates protéoglycanes. Les chondroïtines sulfates protéoglycanes sont des molécules qui participent au développement du système nerveux (prolifération, différenciation cellulaire, migration neuronale, croissance axonale, formation de synapses et stabilisation).

Clonus rotulien. Le clonus rotulien correspond à une succession de mouvements de la rotule après immobilisation par l'examineur.

Cohorte. Une cohorte est un ensemble de personnes qui ont des caractéristiques communes (comme une maladie) et qui sont suivis dans le temps, dans le but d'étudier un événement, la réponse à un traitement, l'évolution d'un marqueur, etc.

Collecte prospective. La collecte prospective consiste à recruter des patients atteints de la même maladie et à recueillir un ou plusieurs types d'échantillons biologiques (sang, plasma, tissus ou des fluides corporels).

Comorbidités. La comorbidité désigne l'association de 2 maladies chez une même personne. Par exemple, SEP et diabète, SEP et hypertension, etc.

Complexe majeur d'histocompatibilité. Molécules qui reconnaissent les marqueurs (les antigènes) du soi (CMH de classe I) ou du non-soi (CMH de classe II) et les présentent à différents lymphocytes T, ce qui a pour conséquence d'activer (parfois aussi de limiter) la réponse immunitaire ou auto-immunitaire.

Complications de décubitus. Les complications de décubitus sont liées à la position allongée prolongée du patient en raison de son handicap clinique. Celles-ci peuvent être cutanées (rougeurs, escarres), infectieuses, vasculaires (phlébite), etc.

Conduction saltatoire. La conduction saltatoire est la transmission de l'influx nerveux le long de l'axone. La myéline ne permet pas le passage du potentiel d'action le long de l'axone. Pour que ce potentiel puisse être transmis, il doit "sauter" de nœud de Ranvier en nœud de Ranvier. Ces "sauts" rapides augmentent d'autant la vitesse de l'influx nerveux.

Cryptococcose. La cryptococcose est une infection due à une levure, le *Cryptococcus neoformans*. Sa contamination se fait essentiellement par voie respiratoire. C'est la 1^{re} des infections fongiques humaines dans le monde.

Cytokines. Les cytokines désignent des protéines sécrétées par les cellules immunitaires et agissent comme messagers pour contribuer à réguler une réponse immunitaire.

D

Dégénérescence wallérienne. La dégénérescence wallérienne correspond à la dégradation de la fibre nerveuse (axone) après une lésion entraînant une atrophie de la cellule nerveuse.

Démyélinisation. La démyélinisation correspond à la destruction de la gaine de myéline entourant le prolongement des neurones (axones) par des constituants du système immunitaire. Cette destruction a pour conséquence un défaut dans la transmission de l'influx nerveux et une fragilisation de l'axone entraînant des symptômes neurologiques.

Déplétion. La déplétion de certains éléments signifie la diminution de la concentration de molécules ou de cellules dans le sang ou les tissus.

Diapédèse. La diapédèse est le mécanisme par lequel un leucocyte (globule blanc) s'insinue entre les cellules endothéliales d'un capillaire sanguin en réponse à des signaux chimiques inflammatoires ou infectieux dans le sang ou les tissus.

Douleurs dysesthésiques. Douleurs d'expressions diverses dues à un trouble de la sensibilité (fourmillements, décharges, brûlures, etc.).

Douleurs neurogènes. Elles sont liées à l'atteinte du système nerveux et sont présentes lors des poussées ou au cours de l'évolution de la maladie.

Douleurs secondaires. Elles sont une conséquence indirecte de la maladie. Elles ne sont pas liées à une atteinte du système nerveux central. Elles peuvent se traduire par des crampes ou des contractures, en particulier la nuit.

Dyssynergie vésicosphinctérienne. La dyssynergie vésicosphinctérienne correspond à un manque de coordination entre la contraction de la vessie et le relâchement du sphincter externe.

Dysurie. La dysurie correspond à une difficulté à démarrer la miction ou à une difficulté à uriner occasionnant un jet faible et/ou par intermittence.

E

Ectoderme/ectodermique. Couche de cellules la plus extérieure de l'embryon d'où sont issus la peau et ses annexes ainsi que le système nerveux.

EDSS. L'échelle EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) est le principal outil de cotation clinique pour évaluer l'évolution de la maladie, spécifiquement adaptée à la SEP. Elle mesure la gêne éprouvée par le patient en ce qui concerne l'équilibre, les troubles sensitifs, moteurs (périmètre de marche), visuels, urinaires et intestinaux. Elle va de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès lié à la SEP).

- EDSS 4 : la personne est capable de marcher 500 mètres sans aide ni repos ;
- EDSS 6 : la personne a besoin d'une aide unilatérale (canne, canne anglaise,

béquille) constante ou intermittente pour parcourir 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire ;

- EDSS 6,5 : la personne a besoin d'une aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) pour marcher 20 mètres sans s'arrêter ;
- EDSS 7,5 : la personne ne peut faire que quelques pas.

Encéphalite. L'encéphalite est une inflammation du cerveau résultant d'une infection virale (ou bactérienne) ou d'une réaction auto-immune liée à un dysfonctionnement du système immunitaire.

Encéphalomyélite aiguë disséminée. L'encéphalomyélite aiguë disséminée (EMAD) est une maladie inflammatoire, démyélinisante, multifocale infectant principalement la substance blanche du système nerveux central. Elle est rare mais non exceptionnelle chez l'enfant.

Endoderme/endodermique. L'endoderme est le feuillet interne de l'embryon. Il assure les fonctions nutritives dans l'embryon et donne naissance aux organes internes, aux glandes digestives et aux cellules qui tapissent le tube digestif et les voies respiratoires.

Épitopes. Partie d'un antigène reconnu par un anticorps ou un récepteur situé à la surface d'un lymphocyte.

Exocytose. Processus par lequel une cellule relargue dans le milieu des molécules actives à travers la membrane cellulaire.

F

Facteur de croissance neurotrophique.

Un facteur de croissance neurotrophique est une protéine soluble régulant la survie et la croissance des neurones.

Faisceau spinothalamocortical. Voie nerveuse véhiculant la sensibilité du chaud-froid et de la douleur dans la moelle épinière puis dans l'encéphale.

FIPHFP. Le fonds pour l'insertion des personnes handicapées dans la fonction publique (FIPHFP) collecte les contributions financières versées par les employeurs publics, employant plus de 20 équivalents temps plein (ETP). Sa mission est de favoriser le recrutement, l'accompagnement et le maintien dans l'emploi des personnes en situation de handicap au sein des 3 fonctions publiques.

Fécalome. Le fécalome est une accumulation de selles sèches très dures dans la partie finale du tube digestif.

Fibroblastes. Les fibroblastes sont les cellules principales du tissu conjonctif qui soutient et entoure tous les tissus et organes de l'organisme, comme la peau ou les membranes externes de l'encéphale et de la moelle épinière.

Fonction pyramidale. La fonction pyramidale correspond à la commande du mouvement (motricité volontaire). Elle est liée au faisceau pyramidal (voie nerveuse) qui s'étend du cerveau à la moelle épinière.

Fonction cérébelleuse. La fonction cérébelleuse correspond à l'équilibre et à la coordination dans les mouvements rapides.

Fonction du tronc cérébral. La fonction du tronc cérébral correspond aux fonctions de base du corps, comme la respiration, le rythme cardiaque, la déglutition, les mouvements oculaires, etc.

Formations folliculaires. Les formations folliculaires sont des amas de cellules, notamment de cellules immunitaires dans les organes lymphoïdes ou dans d'autres tissus en lien avec une réaction immunitaire.

G

Gaine de myéline. La gaine de myéline est un isolant électrique qui favorise la conduction de l'influx nerveux en l'accéléralant et en permettant d'économiser de l'énergie. Ses propriétés d'isolant sont liées à sa forte teneur en graisse (lipides) et à sa structure très compacte.

Glie. Tissu de soutien du système nerveux central, constitué de cellules, dites cellules gliales, qui assurent l'isolement du tissu nerveux, les fonctions métaboliques, le soutien et la protection vis-à-vis des corps étrangers en cas de lésions. Dans le système nerveux central, les cellules gliales comprennent les oligodendrocytes, les astrocytes et la microglie.

Grefe de cellules souches hématopoïétiques. Les cellules souches hématopoïétiques sont fabriquées par la moelle

osseuse et sont à l'origine des différentes cellules du sang : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Dans des cas particuliers, la greffe de ces cellules peut être proposée à une personne atteinte de SEP comme solution thérapeutique. Toutefois, les conditions pour en bénéficier sont restreintes et l'intervention très lourde.

H

Homéostasie. L'homéostasie est un phénomène par lequel un facteur clé est maintenu autour d'une valeur bénéfique pour le système considéré, grâce à un processus de régulation.

Hypogammaglobulinémie. L'hypogammaglobulinémie est un déficit immunitaire caractérisé par de très faibles taux d'anticorps (immunoglobulines).

I

Immunoglobulines. Les immunoglobulines (Ig) sont des protéines qui jouent un rôle important dans la lutte contre les maladies infectieuses. Elles correspondent aux anticorps.

Infections à CMV. Il s'agit d'une infection causée par un virus appelé cytomégalo-virus (CMV). Ce virus est relié aux virus de l'herpès. L'infection est soit asymptomatique, soit présente des symptômes très variés (fièvre, fatigue, etc.).

Infiltrat. Un infiltrat correspond à un amas de cellules accumulées dans un organe, par exemple de globules blancs au cours d'une réaction immunitaire.

Intégrines. Les intégrines sont des protéines transmembranaires capables de se lier à certaines substances du milieu extracellulaire. Elles constituent une famille de protéines impliquées dans l'adhérence intercellulaire, l'organogenèse et la différenciation cellulaire.

L

Leptoméninges. Les leptoméninges (ou pie-mère) est une des 3 membranes protectrices qui enveloppent le système nerveux central. Il s'agit de la membrane la plus interne, c'est-à-dire qu'elle est collée au cerveau et à la moelle épinière. Cette enveloppe fine accueille les vaisseaux sanguins qui retournent vers le système nerveux central.

Lésions démyélinisantes sous-piales. Lésions où se produit une démyélinisation et qui interviennent sous la pie-mère (couche de méninge, qui enveloppe directement le cerveau et la moelle épinière).

Leucocytes. Les leucocytes correspondent aux globules blancs qui constituent le système immunitaire.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive. La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

est due à un virus présent dans l'organisme, le virus JC, et réactivé du fait de l'immunosuppression. Ce virus va provoquer des lésions de démyélinisation importantes dans le système nerveux central, entraînant une atteinte sévère et destructrice de la substance blanche encéphalique.

Liquide cébrospinal. Le liquide cébrospinal (LCS) est le liquide entourant le système nerveux central, c'est-à-dire le cerveau et la moelle épinière. Il leur sert de protection contre les agressions extérieures. Chez les personnes atteintes de SEP, le LCS est modifié et comporte plus de protéines et de cellules que la normale et surtout avec des anticorps fabriqués directement dans le système nerveux central. Pour prélever du LCS, on pratique une ponction lombaire.

Lymphocyte. Le lymphocyte est une cellule du système immunitaire, responsable des réactions de défense de l'organisme contre les substances qu'il considère comme étrangères. On distingue les lymphocytes B (globules blancs) qui produisent les anticorps et les lymphocytes T qui sont impliqués dans la reconnaissance des substances du soi et du non soi.

Lymphopénie. La lymphopénie est une diminution du nombre total de lymphocytes.

Lyse cellulaire. La lyse cellulaire est la destruction de la membrane d'une cellule par un agent physique, chimique ou biologique, provoquant la mort de la cellule.

M

Macrophages. Les macrophages sont des cellules du système immunitaire, caractérisées par leur capacité d'ingestion (phagocytose) de cellules mortes et d'agents pathogènes et de soutien de l'activité des lymphocytes.

Manifestations paroxystiques. Symptômes survenant en éclair, le plus souvent en salves.

Médullaires. Qui se rapporte à la moelle.

Métabolisme. Le métabolisme est l'ensemble des réactions chimiques qui se déroulent dans l'organisme, pour la plupart à l'intérieur des cellules, et qui maintiennent l'organisme en vie.

Microglie. La microglie représente les cellules microgliales qui participent à la défense du tissu cérébral. Apparentée aux macrophages, elle a pour rôle d'assurer l'immunité du système nerveux. Elle permet d'évacuer les résidus cellulaires lors d'une lésion ou du remplacement normal des cellules.

Mitochondrie. La mitochondrie est une structure spécialisée contenue dans les cellules vivantes. Elle possède son propre ADN. Elle contribue à l'essentiel de la production d'ATP, molécule énergétique ubiquitaire utilisée dans un très grand nombre de réactions chimiques du métabolisme.

Monocytes. Les monocytes sont des globules blancs, dont la fonction est de combattre les bactéries, virus et autres agresseurs du corps humain.

Myéline. La myéline est une membrane grasse qui permet d'isoler et de protéger les fibres nerveuses du cerveau et de la moelle épinière.

Myelin basic protein (MBP). Cette protéine est l'un des composants protéiques les plus abondants de la myéline dans le système nerveux central. Elle a un rôle dans sa formation, sa stabilisation et dans la remyélinisation des axones dénudés.

Myélite. La myélite est une inflammation de la moelle épinière.

N

Neurodégénérescence. La neurodégénérescence est un processus pathologique progressif conduisant à la mort des cellules nerveuses.

Neurofilaments. Les neurofilaments sont des protéines du (cyto)squelette des neurones et des axones. Présents dans le liquide cébrospinal. Ils illustrent l'activité inflammatoire et l'intensité de la neurodégénérescence. Ces biomarqueurs témoignent ainsi de l'atteinte neuro-axonale associée au handicap neurologique de la SEP.

Neuropathologique. Le terme neuropathologique se réfère à la branche de la médecine et de la biologie qui étudie les troubles du système nerveux.

Neuroprotection. La neuroprotection consiste à protéger les neurones et l'intégrité du tissu nerveux dans une situation pathologique.

Névralgie du trijumeau. Le nerf trijumeau est le nerf assurant la sensibilité de la face. L'atteinte de ce nerf entraîne des décharges électriques intenses qui se manifestent par des salves brèves, le plus souvent à la joue. Leur déclenchement est favorisé par la parole, la déglutition ou même l'ouverture de la bouche.

Névrite optique. La névrite optique est une atteinte neurologique causée par une inflammation du nerf optique, de sévérité variable. Les causes sont multiples, infectieuses ou dysimmunes.

Nœud de Ranvier. Les nœuds de Ranvier sont des domaines de l'axone intercalés entre les segments de myéline. La gaine protectrice de myéline étant isolante, l'influx nerveux (ou potentiel d'action) se propage le long de l'axone en sautant d'un nœud à l'autre.



Cédème maculaire. L'œdème maculaire est une inflammation ou un épaississement de la macula de l'œil. La macula est la partie de la rétine responsable de la vision centrale et qui nous permet de saisir les détails. Cette zone de la rétine est essentielle pour obtenir une bonne qualité visuelle. Les symptômes observés en cas d'œdème maculaire sont une perte de la vision centrale, une vision trouble ou une distorsion des lignes droites.

Oligodendrocytes. Les oligodendrocytes sont des cellules gliales. Ils produisent et déposent autour des axones une enveloppe riche en lipides, la myéline, qui accélère la conduction du potentiel d'action. Un oligodendrocyte entoure plusieurs neurones.

Organes lymphoïdes tertiaires. Les organes lymphoïdes tertiaires (OLT) sont des structures ganglionnaires rudimentaires, constituées par l'accumulation de globules blancs (lymphocytes B et T) à proximité immédiate des sites inflammatoires, à la suite d'une infection ou d'une activité auto-immune.

Organelle. Une organelle est une petite structure à l'intérieur de la cellule vivante et délimitée par une membrane.

Ostéocyte. L'ostéocyte est une cellule osseuse arrivée à maturité.

P

Paracrine. Se dit d'une cellule sécrétrice dont l'action s'exerce sur les tissus voisins.

Parenchyme. Tissu dont les cellules ont une activité physiologique, par opposition aux tissus de liaison et de soutien.

Paucicellulaire. Qui a peu de cellules.

Phagocytose. La phagocytose est le processus cellulaire par lequel certaines cellules peuvent ingérer des particules étrangères solides d'échelle micrométrique.

Phénomène d'Uhthoff. Réapparition ou exacerbation transitoire de troubles neurologiques préexistants, dues à une augmentation de la température du corps (effort physique, chaleur, fièvre). Tout d'abord décrit au niveau visuel avec une baisse transitoire de l'acuité visuelle, il peut concerner toutes les fonctions neurologiques. D'autres facteurs peuvent affecter transitoirement les capacités fonctionnelles de la même manière : diminution de la glycémie, fatigue intense, etc.

Phénotype. Le phénotype correspond au caractère visible d'une cellule, d'un tissu ou d'un organisme entier. Il est lié à l'expression et à la régulation d'un ensemble de gènes (le génotype).

Pompe intrathécale. La pompe intrathécale est un boîtier métallique contenant un médicament. Celle-ci est reliée à un cathéter (tube souple) qui passe sous la peau jusqu'à l'espace intrathécal de la

colonne vertébrale (zone qui entoure la moelle épinière). Ainsi, le médicament est administré de manière continue à cet endroit.

Ponction lombaire. La ponction lombaire consiste à prélever quelques millilitres de liquide cébrospinal à l'aide d'une pique dans la partie basse du dos. Cet examen est sans risque et le plus souvent indolore.

Potentiels d'action. Le potentiel d'action est un signal électrique unidirectionnel, aussi appelé influx nerveux, parcourant les axones des neurones. Il permet de transmettre l'information d'un neurone à l'autre.

Prodrome/prodromale. Le prodrome est l'ensemble des symptômes annonciateurs d'un état pathologique.

R

Récepteur. Un récepteur est une protéine, souvent localisée au niveau de la membrane cellulaire, capable de se lier spécifiquement à un composé biologiquement actif (hormone, virus, molécule, etc.).

Récepteur purinergique. Un récepteur purinergique est une molécule de communication entre les cellules gliales et les neurones.

Remédiation cognitive (ou réhabilitation cognitive). Il s'agit de séances de rééducation visant à améliorer le fonctionnement cognitif d'une personne qui présenterait, par exemple, des troubles de la mémoire, des difficultés attentionnelles, etc.

Remyélinisation. La remyélinisation correspond à l'ensemble des processus au cours desquels des cellules présentes dans le cerveau (oligodendrocytes) synthétisent une nouvelle gaine de myéline autour des axones.

Réserve cognitive. Ce concept désigne l'ensemble des ressources et des acquis construits lors de l'ensemble des activités (scolarité, loisirs, interactions sociales, etc.) menées lors de la vie. Ces activités développent donc une sorte de réserve mentale qui permet de compenser le vieillissement naturel de la cognition ou la détérioration des facultés mentales provoquée par certaines maladies.

S

Score de risque polygénique. Le score de risque polygénique représente le nombre total de variants qui augmentent le risque que court un individu de développer une maladie spécifique.

Sélectines. Les sélectines sont des molécules d'adhérence cellulaire exprimées à la surface des cellules endothéliales et des leucocytes.

Sémaphorine. Les sémaphorines constituent une famille de protéines dont le rôle est de guider la croissance des axones.

Sénescence. La sénescence est un processus physiologique qui entraîne une lente

dégradation des fonctions de la cellule à l'origine du vieillissement des organismes.

Signe du Bagel. Le signe du Bagel ("*Bagel's sign*") est un aspect à l'imagerie de la moelle épinière évocateur de la maladie de Behçet (image qui prend la forme d'un bagel en coupe axiale).

Spasticité. Elle correspond à une raideur des membres. C'est un symptôme fréquent de la SEP puisque présente chez 85 % des patients. Elle est parfois invalidante et douloureuse, limitant la capacité de déplacement ou d'utilisation des bras, mais aussi dans les activités de la vie quotidienne. Dans de rares situations, elle peut aider la personne à prendre appui sur les membres inférieurs et ainsi faciliter la marche. Elle peut aussi s'exprimer par des spasmes successifs aux membres.

Syndrome ataxospasmodique. Il est la combinaison d'un syndrome cérébelleux et d'un syndrome pyramidal aboutissant à une démarche raide et ébrieuse.

Syndrome de dysconnexion. Phénomène d'inhibition fonctionnelle d'une partie du cerveau située à distance d'une lésion cérébrale.

Syndrome pseudogrippal. Le syndrome pseudogrippal fait partie des effets indésirables des interférons. Il survient généralement 3 à 6 heures après l'injection. Il s'agit de l'apparition de symptômes rappelant la grippe à savoir : fièvre, frissons, douleurs musculaires et maux de tête.

Syndrome pyramidal. Le syndrome pyramidal désigne l'ensemble des troubles touchant le faisceau pyramidal véhiculant la motricité volontaire. Il s'exprime par une baisse de la force allant de la difficulté à courir, à la boiterie jusqu'à la paralysie. Il s'accompagne d'une hypertonie (raideur).

Syndrome spastique. Le syndrome spastique désigne une exagération des réflexes et une hypertonie musculaire ou "raideur".

T

Transduction. Processus par lequel une cellule convertit un type de signal ou de stimulus en un autre type de signal ou de stimulus.

Trépidation. Tremblement involontaire pouvant survenir au repos ou lors de l'exécution de mouvements ou après stimulation correspondant à des mouvements successifs souvent inépuisables. La trépidation épileptoïde des pieds est fréquente dans la SEP.

Trophique. Qui concerne la nutrition des tissus.

Troubles mnésiques. Altération des processus de la mémoire qui peuvent porter sur la capacité à apprendre de nouvelles informations (mémoire immédiate/mémoire à court terme), à les récupérer, à les conserver dans le temps (mémoire à long terme) et/ou à les manipuler (mémoire de travail).

V

Virus d'Epstein-Barr. Le virus d'Epstein-Barr (EBV selon l'abréviation en langue anglaise) fait partie de la famille des virus de l'herpès. Généralement acquis lors de l'adolescence ou chez le jeune adulte, il est présent dans plus de 90 % de la population. Rarement responsable de la mononucléose infectieuse, l'infection est habituellement silencieuse. Celle-ci augmente nettement le risque de développer une SEP.

Virus JC. Le virus JC est un virus à ADN, ubiquitaire, exclusivement humain, à forte prévalence dans la population générale. La primo-infection à virus JC survient en règle générale dans l'enfance de façon asymptomatique. Le virus persiste à l'état latent dans plusieurs sites.

Déclaration des liens d'intérêts

Géraldine Androdias déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, Janssen, Merck, Novartis, Roche, Sanofi et Teva (honoraires et congrès).

Bertrand Audoin n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Xavier Ayrygnac déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Eric Berger déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Kévin Bigaut déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, BMS-Celgene, Novartis, Roche et Sanofi.

Pierre Branger déclare avoir des liens d'intérêts avec Alexion, Biogen, BMS, Merck, Novartis et Sanofi-Genzyme (honoraires et invitations à des congrès).

Laëtitia Capelli n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Christine Casagrande déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Olivier Casez n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Jonathan Ciron déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Mikaël Cohen déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, Merck, Sanofi, Roche, BMS-Celgene, Janssen, Alexion, Horizon Therapeutics et Ad Scientiam (honoraires).

Nicolas Collongues déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Pierre-Olivier Couraud n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Marie Delenne déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Stanislas Demuth déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Nathalie Derache n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Romain Deschamps déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Cédric Desseux déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Cécile Donzé déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Françoise Durand-Dubief déclare avoir des liens d'intérêts avec Novartis et Merck.

Pascale Durbec déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Philippe Gallien n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Laurence Gignoux déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, B. Braun Medical, Janssen, Merck, Novartis et Sanofi-Genzyme.

Pierre-Antoine Gourraud déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Antoine Guéguen n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Fanny Hamelin déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Olivier Heinzlef n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Rachel et Jaufrey Hellin n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Arnaud Kwiatkowski n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Pierre Labauge déclare avoir des liens d'intérêts avec Novartis, Sanofi-Genzyme, Merck, Alexion et Roche (subventions et soutien financier pour un projet de recherche).

David-Axel Laplaud n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Christine Lebrun-Frénay déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Emmanuelle Leray déclare avoir des liens d'intérêts avec Alexion, Biogen, Genzyme, MedDay Pharmaceuticals, Merck, Novartis, Qualees, Roche et Stève consultants (conférences et activités de conseil).

Roland Liblau déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, Sanofi-Genzyme, Merck-Serono, Novartis, Orion et GSK, Population Bio et Roche (honoraires et soutien pour un projet de recherche).

Céline Louapre déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, Novartis, Merck, Sanofi et Roche (honoraires et soutien financier pour un projet de recherche).

Adil Maarouf déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Élisabeth Maillart déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Éric Manchon déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Romain Marignier déclare avoir des liens d'intérêts avec Alexion, Horizon Therapeutics, Roche et UCB (participation à des comités d'expertise).

Mary-Amélie Masson déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Guillaume Mathey déclare avoir des liens d'intérêts avec Novartis, Biogen, Roche, Genzyme et Merck (honoraires et rémunérations pour des essais thérapeutiques).

Maxime Maugendre déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Laure Michel déclare avoir des liens d'intérêts avec Novartis, Sanofi, Merck, Biogen, BMS et Janssen (activités de consulting).

Xavier Moisset déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Thibault Moreau déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Solène Moulin n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Brahim Nait Oumesmar déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Paul-Henri Neyrand déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Jean-Christophe Ouallet déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Olivier Outteryck déclare avoir des liens d'intérêts avec Roche, Novartis, Merck et Amgen (participation à des réunions de board/consulting/symposium), avec Novartis, Biogen, Roche et Alexion (déplacements en congrès) et avec Roche (bourses de recherche).

Caroline Papeix déclare avoir des liens d'intérêts avec Alexion, Novartis, Biogen et Horizon.

Jean Pelletier n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Audrey Rico déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Jérôme de Sèze déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Bruno Stankoff déclare avoir des liens d'intérêts avec Merck, Novartis et Roche (aide à la recherche) et avec Merck, Janssen, Biogen et Novartis (lectures et modérations).

Frédéric Taithe déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, Janssen, Merck, Novartis, Roche et Sanofi-Genzyme.

Brigitte Taittinger-Jouyet n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

François Tarade déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Éric Thouvenot déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, BMS, Merck, Novartis, Roche et Teva Pharmaceuticals.

Mathieu Vaillant déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Patrick Vermersch déclare ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Sandra Vukusic déclare avoir des liens d'intérêts avec Biogen, Janssen, Merck-Serono, Novartis, Roche, Sandoz, Sanofi et Teva (soutien financier pour des activités de consultant, présentations lors de réunions professionnelles, déplacements en congrès ou pour activité de recherche).

Sandrine Wiertlewski n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts en relation avec le travail présenté.

Hélène Zéphir déclare avoir des liens d'intérêts avec Alexion, Amgen, Janssen, Roche, Biogen, Merck, Sanofi, Novartis et BMS.

Équipe éditoriale

Coordination éditoriale : Laurence Ménardais

Direction artistique : Romain Meynier

Maquette-infographie : Hélène Burczynski

Préparation et relecture : Odile Duburcq, Melissa Gallo

Production vidéos : Thibault Menguy

Crédits photographiques

Gaël Kazaz

Fondation France Sclérose en Plaques



Fondation France Sclérose en Plaques
14, rue Jules Vanzuppe - 94200 Ivry-sur-Seine



Fondation Eugène-Devic EDMUS contre la Sclérose en Plaques
Service de neurologie A
Hôpital neurologique,
Groupement Hospitalier Est
59, boulevard Pinel - 69677 Bron cedex



Société francophone de la sclérose en plaques
Service de Neurologie
CRC SEP - Hôpital Pasteur 2
30, voie romaine - 06002 Nice cedex