

LA SCLÉROSE EN PLAQUES :

UNE MALADIE NEUROLOGIQUE DYSIMMUNITAIRE INFLAMMATOIRE

DIVE D (1), DAUBY S (1), LOMMERS E (1), HANSEN I (1), GROENENDYCK D (1), ERNON C (1), MAQUET P (1)

RÉSUMÉ : La sclérose en plaques est une maladie auto-immune du système nerveux central qui concerne la substance blanche mais aussi la substance grise. Sa physiopathologie est beaucoup mieux connue. Elle résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques de susceptibilité et environnementaux. Le rôle du virus EBV a été récemment souligné. Les techniques d'imagerie et les connaissances de neuropathologie ont permis de distinguer plusieurs processus distincts responsables d'une inflammation focale, mais également plus diffuse. Les progrès thérapeutiques des dernières années sont considérables. Différentes molécules et séquences de traitements peuvent être proposées au patient avec un impact positif démontré sur le risque de progression secondaire du handicap. La précision du suivi est un élément clé de la prise en charge. Elle requiert une utilisation optimale, et surtout précoce, des différents traitements. Le choix thérapeutique doit être guidé par l'obtention d'une stabilisation de la maladie, tant sur le plan clinique qu'en imagerie, sans exposer le patient à un risque excessif d'effets secondaires négatifs. Des traitements continus et séquentiels sont disponibles.

MOTS-CLÉS : *Sclérose en plaques - Inflammation - Physiopathologie - IRM - Traitement*

MULTIPLE SCLEROSIS : A NEUROLOGICAL DYSIMMUNE INFLAMMATORY DISEASE

SUMMARY : Multiple sclerosis is a central nervous system autoimmune disease of the white and grey matters. Its pathophysiology is much better well known. It results from the interaction between genetic and environmental susceptibility factors. The role of EBV virus has recently been highlighted. Imaging techniques and neuropathology knowledge allow to distinguish several distinct processes responsible for focal and more diffuse inflammation. Therapeutic advances in recent years have been considerable. Different molecules and treatment sequences can be proposed to the patient with a demonstrated positive impact on the risk of disability secondary progression. Precise follow-up is a key. It requires optimal and early use of various treatments. The therapeutic choice must be guided by obtaining stabilization of the disease, both clinically and in terms of imaging, without exposing the patient to an excessive risk of side effects. Continuous and sequential treatments are available.

KEYWORDS : *Multiple sclerosis - Inflammation - Physiopathology - MRI - Treatment*

INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie connue depuis le XIX^e siècle. Sa prévalence est de l'ordre de 80 à 150/100.000 en Europe et en Amérique du Nord (1). Les connaissances au sujet de sa physiopathologie ont été décuplées au cours des dernières années, conjointement à la mise au point de nouveaux traitements (2).

Considérée pendant très longtemps comme une maladie de la substance blanche, et de la myéline en particulier, les données de neuropathologie et d'imagerie ont pu démontrer que la substance grise était aussi la cible des lésions. La myéline est malade, mais les fibres nerveuses elles-mêmes (neurones et axones) sont également lésées (3, 4). Toutes les cellules du système nerveux central sont, à un moment ou à un autre de l'évolution, potentiellement impliquées dans le processus pathologique où l'inflammation joue un rôle important.

MÉCANISMES ÉTIOLOGIQUES

L'association de multiples facteurs (génétiques, environnementaux et de comportement personnel) va déclencher un processus dysimmunitaire et l'apparition de lymphocytes auto-réactifs activés qui vont traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) (5). La composante génétique peut être évaluée grâce aux observations chez des jumeaux homozygotes. Si l'un d'entre eux est atteint de SEP, l'autre présente un risque de 30 % de développer la maladie. Les travaux menés à grande échelle sur le génome humain ont permis de détecter plus de 200 gènes associés à la probabilité de déclencher une SEP (6). Pratiquement tous ces gènes sont liés aux multiples composantes du système immunitaire. Des facteurs environnementaux sont également impliqués. Parmi eux, on retiendra le tabagisme, l'obésité et la carence en vitamine D (7, 8). Depuis de nombreuses années, un lien entre la SEP et la mononucléose infectieuse (virus d'Epstein Barr - EBV) était connu (séropositivité IgG pour anti-EBNA) (9). Très récemment, une étude prospective de grande échelle (10 millions de jeunes militaires américains) a montré que la séroconversion contre l'EBV est associée à un risque plus de 30 fois supérieur de développer

(1) Service de Neurologie, CHU Liège, Belgique.

une SEP par rapport à des sujets contrôles, ce qui n'est pas le cas de l'infection par le cytomégalo-virus (CMV) (10).

PRODROMES DE LA MALADIE

Au cours des dernières années, les études épidémiologiques ont permis de détecter une phase très initiale de la maladie, qualifiée de «période prodromale». Il s'agit d'un ensemble très précoce de signes, symptômes ou autres éléments cliniques, qui survient avant le début des manifestations typiques de la maladie (11). La détection de telles anomalies précoces serait susceptible de modifier considérablement la prise en charge des patients. Elle permettrait de modifier certains éléments de la vie quotidienne et d'évoquer un traitement avant que la pathologie ne s'exprime par un déficit. Les travaux les plus récents montrent, sur de très larges populations, que les patients qui se verront diagnostiquer une SEP dans les 5 années suivantes consultent plus souvent leur médecin traitant et sont plus souvent hospitalisés. Les visites chez un psychiatre sont plus fréquentes (50 %) que chez des sujets contrôles (12). La dépression est une des manifestations les plus usuelles (13). Cette notion est fondamentale car elle a des conséquences très pratiques : il est probablement nécessaire d'envisager plus souvent une exploration, notamment en IRM, chez des patients qui souffrent d'un tableau psychiatrique un peu inhabituel. Parmi les manifestations rencontrées dans cette phase prodromale, on citera aussi des douleurs d'allure fibromyalgique, de la fatigue, des symptômes vésico-sphinctériens et des troubles du sommeil (12).

Il n'est pas rare qu'une IRM cérébrale soit réalisée dans le cadre de céphalées, de la recherche d'un anévrisme, dans le bilan d'une endocrinopathie, dans les suites d'un traumatisme crânien ou d'une exploration ORL. Dans de telles circonstances, des anomalies compatibles avec une SEP sont parfois mises en évidence. Cette situation correspond au «syndrome radiologiquement isolé» (RIS) pour lequel des critères assez stricts ont été proposés en 2009 (14). Le jeune âge, la présence d'une ou de plusieurs lésions médullaires et un rehaussement lésionnel en IRM cérébrale après injection de gadolinium, sont indépendamment associés à un risque plus élevé (91 % lorsque les 3 facteurs sont présents) de déclencher une SEP dans les deux ans qui suivent l'observation d'un RIS (15). Les travaux en cours permettront de savoir si un traitement de la maladie, dès le stade du RIS, doit être envisagé (16).

CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE

Lorsqu'une première manifestation clinique survient, le diagnostic de syndrome cliniquement isolé (CIS) peut être évoqué. Cette entité nosologique a été révisée et limitée pour permettre un diagnostic plus précoce de SEP. La dernière version des critères diagnostiques repose toujours sur la démonstration d'un processus associé à une dissémination spatiale et temporelle. Il est donc nécessaire que plusieurs lésions soient présentes, avec une notion d'évolution clinique ou radiologique dans le temps. Néanmoins, dès les premières investigations, la démonstration de bandes oligoclonales (BOC) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) permet de remplacer le critère de dissémination temporelle s'il n'est pas présent d'emblée (17). Le nerf optique reste exclu des localisations qui permettent de compléter le critère de dissémination spatiale, ce qui demeure matière à débat (18).

Le diagnostic final comporte l'exclusion de toute autre maladie susceptible de rendre compte du tableau clinique et neuroradiologique. Il est donc nécessaire de rechercher certaines affections systémiques en particulier, surtout si des atypies sont présentes (19). Les erreurs de diagnostic peuvent être fréquentes et grevées d'un risque non négligeable, en relation avec l'utilisation de médicaments inadéquats (20). Les travaux de neuroimmunologie ont permis de détecter des anticorps spécifiques associés à des affections inflammatoires du système nerveux central qui ressemblent, sous certains aspects, à la SEP. Il s'agit de la neuromyérite optique (*NeuroMyelitis Optica Syndrome Disorders* - NMOSD) et des syndromes anti-MOG (*MOG Associated Disorders* - MOGAD). La première d'entre elles est en relation avec des anticorps pathogènes spécifiques dirigés contre un canal à l'eau situé sur les pieds astrocytaires (anti-AQP4) (21). La seconde est une entité où le rôle pathogène des anticorps anti-MOG n'est pas encore démontré et qui peut s'exprimer, tout comme dans la SEP et les NMOSD, par des névrites optiques et des lésions médullaires (22).

HÉTÉROGÉNÉITÉ ET ÉVOLUTION CLINIQUE

La forme clinique la plus courante de la SEP (85 à 90 %) s'exprime par des poussées suivies de périodes de rémission (RMS, relapsing multiple sclerosis). Le pic de fréquence de la maladie se situe entre 20 et 40 ans (23). Après 10 à 20 années d'évolution, une progression insidieuse du déficit s'installe et peut conduire à un han-

dicap physique et/ou cognitif (24). La survenue de nouvelles lésions en IRM peut être associée, au fil du temps, à l'apparition de manifestations cliniques déficitaires qui ne s'étaient pas exprimées initialement. L'importance du déficit que ces lésions vont engendrer dépend également de leur topographie et de l'âge (25). La progression du déficit clinique est en partie liée aux poussées mais également, et peut être surtout, à un phénomène indépendant de celles-ci (*Progression Independent of Relapse Activity* - PIRA) (26). Dans 10 à 15 % des cas, la maladie évolue selon un mode progressif d'emblée (PPMS), avec ou sans activité inflammatoire focale (27). Considérées longtemps comme des formes différentes de la maladie, la SEP secondairement progressive (SPMS) et la SEP primaire progressive (PPMS) sont le résultat de processus pathologiques similaires.

RÔLE DE L'INFLAMMATION

Si l'inflammation focale centrée par une petite veinule, avec ouverture de la BHE, est l'élément pathologique cardinal de la forme RMS, c'est une inflammation beaucoup plus diffuse qui s'installe dans les formes SPMS et PPMS. Cette inflammation est compartimentalisée derrière une BHE fermée. Dans les tissus d'apparence normale en IRM, l'activation des cellules microgliales donne lieu à une atteinte neuro-axonale diffuse. La perte de myéline est proportionnellement moins active.

La démyélinisation corticale est un élément essentiel de la phase progressive de la maladie, en relation avec des follicules lymphoïdes tertiaires qui sont situés dans les replis méningés sous-piaux (28-30). Ils comportent des lymphocytes B et T ainsi que des macrophages. Une expansion lente des lésions préexistantes (*Slowly Expanding Lesions* - SEL) est également associée à la progression du handicap (31). Il s'agit d'un processus inflammatoire centrifuge très insidieux avec une bordure de macrophages chargés de débris myéliniques et de fer (29).

EXPLORATIONS

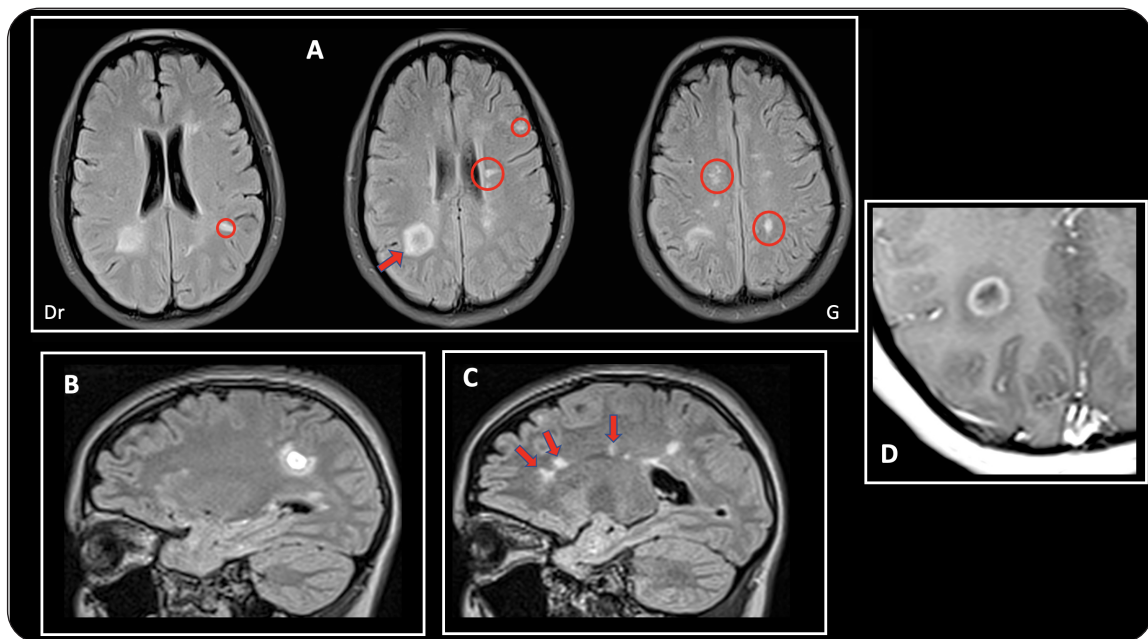
L'IRM s'est imposée comme l'examen qui permet de visualiser les lésions focales de SEP. Elles s'expriment habituellement par des hyperintensités en séquence FLAIR (*FLuid Attenuated Inversion Recovery*) associées, de manière inconstante, à des hyposignaux en séquence

T1. Lorsqu'une inflammation aiguë survient, elle est accompagnée d'une rupture de BHE qui se traduit par un rehaussement en T1 après injection de contraste (gadolinium) (Figure 1). Les lignes de conduite qui régissent la réalisation des examens IRM dans le cadre de la SEP sont régulièrement actualisées pour améliorer la sensibilité et la spécificité de cet examen (32). Les acquisitions en 3D sont devenues indispensables pour permettre l'étude précise du cerveau. L'exploration de la moelle épinière est également nécessaire, tant au moment du diagnostic que lors du suivi. Les techniques d'imagerie conventionnelle ne permettent pas de détecter tous les phénomènes pathologiques en présence. Différents outils d'imagerie sont en cours de développement pour mieux visualiser les lésions corticales ou certaines anomalies de la substance blanche d'allure normale. L'IRM quantitative permet d'observer des anomalies, alors que les séquences conventionnelles y sont complètement aveugles (33, 34). Les appareils d'IRM de haut champ (7 Tesla) permettent de mieux étudier la substance blanche et la substance grise à l'origine de protocoles de recherche (35). Ils permettent d'augmenter la précision des données et de se rapprocher de la neuropathologie. L'IRM est aussi un outil de suivi qui permet d'évaluer l'impact des traitements. Le terme NEDA3 (*No Evidence of Disease Activity*) est utilisé pour qualifier les situations où le patient ne présente pas de poussée, pas de progression du handicap, ni d'activité inflammatoire focale en IRM (36).

Les explorations neurophysiologiques ont perdu leur intérêt dans la phase diagnostique, compte tenu de la bien meilleure sensibilité des techniques d'imagerie. Néanmoins, l'utilisation des potentiels évoqués sensoriels et moteurs peut revêtir un intérêt pronostique et devenir un outil de suivi (37, 38). L'évaluation de la perte axonale motrice centrale peut également être réalisée à l'aide de ce type d'examen (39).

La tomographie rétinienne (*Optical Coherence Tomography* - OCT), indolore, apporte des informations précises sur l'épaisseur des structures neuronales rétinienne. Les corrélations avec l'atteinte cérébrale sont étroites et cet examen est un outil de suivi qui est de plus en plus souvent utilisé (40).

Les fibres nerveuses comportent des filaments (*Neurofilament Light chains* - NfL) dont une petite partie peut être dosée dans le sérum grâce à des techniques de très haute sensibilité. Peu spécifique mais très sensible, ce dosage est proposé comme le reflet de la souffrance axonale (41). Il n'est pas encore disponible dans les conditions cliniques usuelles.

Figure 1. IRM cérébrale d'une patiente RMS

A) 3 coupes transversales en séquence FLAIR. Plusieurs anomalies de signal supratentorielles, périventriculaires, dans la substance blanche et juxta-corticales (cercles). La lésion pariétale droite est supracentimétrique et inhomogène avec une zone moins hyperintense au centre (flèche). B) coupe sagittale FLAIR qui permet de distinguer la lésion pariétale droite avec une couronne hyperintense incomplète. C) coupe sagittale FLAIR à proximité du corps calleux. Les hyperintensités sont distribuées avec une topographie radiaire qui correspond aux «doigts de Dawson» (flèches). D) coupe transversale T1 après injection de contraste (gadolinium), centrée sur la lésion pariétale droite mentionnée en A et B. On observe un hyposignal central, entouré d'un rehaussement en anneau quasi complet. Cet anneau, qui traduit la rupture de BHE, est bordé d'une zone hypointense en relation avec le front de démyélinisation active.

TRAITEMENTS

Au cours des 25 dernières années, les progrès thérapeutiques ont été considérables. Comme la SEP est une maladie dysimmunitaire avec une composante inflammatoire, ce sont ces processus pathologiques qui sont ciblés dans les différentes approches thérapeutiques. De nouvelles molécules ont été mises au point, mais les stratégies de traitement ont également beaucoup changé (Tableau I).

Initialement considérés comme capables de réduire partiellement la fréquence des poussées, sans modifier nettement l'évolution du handicap à long terme, les traitements de la RMS se sont révélés bel et bien capables d'induire un profond changement du pronostic fonctionnel. Les analyses de larges cohortes ont montré que l'impact positif sur la survenue d'une évolution secondairement progressive est très net (42, 43) et que le risque d'accumuler du handicap s'est fortement réduit au cours du temps (44).

Les immunomodulateurs injectables (interféron- β et acétate de glatiramer) ont été les premiers médicaments utilisés (45, 46). Ils

restent d'actualité dans des situations spécifiques et ont montré, pour la première fois, que l'effet favorable du traitement augmente lorsqu'il est instauré précocement dans l'évolution de la maladie (47). Ces médicaments modifient le comportement du système immunitaire sans favoriser d'éventuelles infections. Plusieurs années plus tard, le tériflunomide (48) et le diméthylfumarate (49) ont montré un effet favorable au moins équivalent à celui des médicaments injectables, cette fois par voie orale. Les mécanismes d'action de ces deux molécules sont très différents. Ils induisent également une immunomodulation.

Plus récemment encore, deux nouvelles drogues orales, l'ozanimod (50) et le ponésimod (51), sont venues compléter l'arsenal des médicaments dits «de première ligne», c'est-à-dire qui sont proposés au stade le plus initial de la RMS. Ces deux médicaments font partie d'un groupe de molécules qui exercent leur action par une modulation des récepteurs sphingosine-1-phosphate (S1P). Leur effet est responsable d'une séquestration des lymphocytes dans les ganglions lymphatiques. Cela réduit le trafic de ces cellules vers le système nerveux

Tableau I. Médicaments remboursés dans le traitement de la sclérose en plaques

Mécanisme d'action	Nom générique	Nom commercial
Immunomodulateurs injectables	Interféron-β1b (s.c.)	Betaferon®
	Interféron- β1a (i.m.)	Avonex®
	Interféron- β1a (s.c.)	Rebif®
	Acétate de glatiramer (s.c.)	Copaxone®
Immunomodulateurs par voie orale	Tériflunomide (p.o.)	Aubagio®
	Diméthylfumarate (p.o.)	Tecfidera®
Séquestration lymphocytaire dans les ganglions - modulateurs S1P (voie orale)	Fingolimod (p.o.)	Gilenya®
	Ozanimod (p.o.)	Zeposia®
	Ponésimod (p.o.)	Ponvory®
	Siponimod (p.o.)	Mayzent®
Blocage d'entrée des lymphocytes dans le système nerveux central	Natalizumab (i.v. et s.c.)	Tysabri®
Traitements d'induction (prise séquentielle)	Cladribine (p.o.)	Mavenclad®
	Alemtuzumab (i.v.)	Lemtrada®
Anticorps monoclonaux anti-CD20	Ocrélizumab (i.v.)	Ocrevus®
	Ofatumumab (s.c.)	Kesimpta®

Les critères de remboursement en Belgique peuvent varier selon les médicaments considérés.
s.c. : sous-cutané. i.m. : intra-musculaire. p.o. : *per os*.

central et est associé à une lymphopénie circulante (52). Ces médicaments doivent être suspendus avant une éventuelle grossesse. Les modulateurs des récepteurs S1P se distinguent par une sélectivité différente de leur action sur des sous-composantes de leurs cibles (S1P1 à S1P5). La première molécule de cette famille, le fingolimod, est utilisée depuis plus de 15 ans. Elle ne présente guère de sélectivité et nécessite une surveillance cardiologique lors de la première prise. Il s'agit du premier médicament par voie orale qui a été disponible (52). Le siponimod appartient également à cette classe pharmacologique, avec une sélectivité sur les récepteurs S1P1 et S1P5, et a été plus spécifiquement étudié dans la SPMS où son indication est reconnue, pour autant qu'il persiste une activité inflammatoire focale (53).

Ces médicaments ont ouvert la voie à des thérapies de haute efficacité avec la commercialisation du natalizumab. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre une molécule d'adhésion des lymphocytes à la paroi endothéliale. Cela permet également de diminuer très fortement le trafic lymphocytaire par un blocage de leur pénétration au sein du système nerveux central. L'effet favorable de ce médicament, qui s'administre mensuellement

par voie intraveineuse, est très élevé et rapide (54). Malheureusement, il peut induire une infection opportuniste du cerveau par le virus JC (LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive - LEMP) avec un risque qui dépend de l'importance de la séropositivité à l'égard de ce virus et de la durée de traitement (2 ans) ou de l'exposition préalable du patient à un immunosuppresseur (55). Ce problème n'est pas spécifique au natalizumab et peut être rencontré avec nombre d'autres médicaments (dont le fingolimod, le diméthylfumarate et les anticorps anti-CD20), mais avec une plus faible fréquence. Les modalités d'administration du natalizumab ont été récemment modifiées pour faciliter son utilisation (voie sous-cutanée) (56) et réduire le risque infectieux en conservant son efficacité (57). Le natalizumab, tout comme les modulateurs S1P, doit être arrêté avec grande prudence sous peine de voir réapparaître des signes sévères d'activité inflammatoire de la SEP, parfois plus importants que ceux qui ont motivé leur instauration. Il s'agit de phénomènes de rebond qui requièrent l'utilisation d'un traitement de relais (58, 59).

L'alemtuzumab a été le premier anticorps monoclonal humanisé, cytotoxique, mis au point dans les années 80. Il est dirigé contre un épi-

tope CD52, quasi exclusivement présent sur les lymphocytes B et T. Son schéma d'utilisation dans le traitement de la SEP a nécessité de nombreuses années pour aboutir à une modalité très particulière de traitement séquentiel. Il est administré, par voie intraveineuse, à raison de deux cycles consécutifs à 12 mois d'intervalle. Il provoque une profonde lymphopénie, transitoire, suivie d'une reconstitution des différentes composantes du système immunitaire avec un profil modifié. La proportion de lymphocytes naïfs et régulateurs est augmentée, ce qui peut expliquer un effet favorable très prolongé sur la SEP (60). Malheureusement, l'utilisation de ce médicament est confrontée à un risque non négligeable d'apparition d'autres maladies auto-immunes (thyroïdopathies, purpura thrombocytopénique, néphropathies et autres situations plus rares) (61).

La cladribine, en administration orale, répond à la même philosophie générale de traitement d'induction, avec l'administration séquentielle de deux semaines de traitement par an pour deux années successives, avec un effet favorable beaucoup plus prolongé. La cible du médicament concerne également les lymphocytes B et T (dans une moindre mesure), avec la reconstitution secondaire de populations lymphocytaires modifiées (62). L'effet de la molécule provoque une apoptose et non une cytolyse brutale. La cladribine et l'alemtuzumab sont les représentants des «IRT» (*Immune Reconstitution Therapies*) qui ont la particularité de ne pas exposer le patient à un traitement continu. Cela permet des utilisations ciblées dans certaines circonstances spécifiques.

La famille des anticorps monoclonaux cytotoxiques comporte deux molécules spécifiquement dirigées contre les lymphocytes B qui portent un épitope CD20. Il s'agit de l'ocrelizumab et, plus récemment, de l'ofatumumab. Le premier s'administre par voie intraveineuse tous les six mois et le second s'administre par voie sous-cutanée tous les mois. L'ocrelizumab a ouvert la voie d'utilisation de ces molécules qui induisent une lymphopénie B continue. Il a montré un impact très favorable dans la RMS (63) mais également, pour la première fois, un effet positif sur la progression du handicap dans les formes PMS (64). La découverte de ces effets a mis le lymphocyte B en lumière dans la physiopathologie de la SEP, non seulement comme cellule productrice d'anticorps, mais également comme un acteur clé dans la présentation des antigènes aux autres membres du système immunitaire. La lymphopénie B permanente peut être associée, au long cours, à une hypogammaglobulinémie et à une augmentation du

risque infectieux. Cet effet serait probablement moindre avec l'ofatumumab (65). L'utilisation des anti-CD20 est également confrontée à une augmentation significative du risque de forme sévère de COVID (66) alors que la maladie, en elle-même, ne l'est pas.

Dans des situations qui restent exceptionnelles, l'autogreffe de moelle osseuse peut être proposée pour éteindre une maladie particulièrement agressive et résistante aux autres traitements (67).

Une nouvelle famille de médicaments est en cours d'évaluation dans tout le spectre de la SEP. Il s'agit des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (68). Plusieurs molécules sont en études de phase III. Ces molécules de petite taille peuvent pénétrer dans le parenchyme. Elles induisent une inhibition de la fonction des lymphocytes B, mais également des cellules macrophagiques et microgliales.

CONCLUSION

Longtemps considérée comme une maladie irrémédiablement associée à la survenue d'un handicap irréversible à moyen et long termes, la SEP est une maladie auto-immune dont le devenir a été radicalement modifié. Les progrès de l'immunologie ont permis le développement de nouveaux médicaments qui, eux-mêmes, ont induit de nouvelles recherches et la meilleure compréhension des mécanismes de la maladie. L'arsenal thérapeutique s'est considérablement enrichi et les schémas d'utilisation des différents médicaments deviennent de plus en plus complexes. Le recours précoce à des traitements de haute efficacité est tout aussi important que le choix de l'un ou l'autre médicament (69). La précision du suivi est un élément fondamental de la prise en charge, dès les premières manifestations et la confirmation du diagnostic. L'évaluation clinique doit comporter de multiples dimensions fonctionnelles et être intimement associée à une surveillance régulière en IRM. La mise en place d'équipes pluridisciplinaires s'impose de plus en plus comme le seul moyen d'offrir une prise en charge optimale aux patients.

Il reste un long chemin à parcourir avant d'entrevoir des traitements de neuroprotection (70) ou de réparation (71). La prise en charge des patients a cependant tellement évolué qu'elle leur permet, le plus souvent, de vivre avec cette affection chronique dans des conditions bien meilleures qu'il y a 20 ans.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kingwell E, Marriott JJ, Jette N, et al. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Europe: a systematic review. *BMC Neurol* 2013;**13**:128.
2. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;**4**:43.
3. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;**338**:278-85.
4. Trapp BD, Vignos M, Dudman J, et al. Cortical neuronal densities and cerebral white matter demyelination in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2018;**17**:870-84.
5. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015;**15**:545-58.
6. Cree BA. Multiple sclerosis genetics. *Handb Clin Neurol* 2014;**122**:193-209.
7. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, et al. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018;**391**:1622-36.
8. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 2015;**14**:263-73.
9. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Tzoulaki I. Environmental factors and risk of multiple sclerosis: Findings from meta-analyses and Mendelian randomization studies. *Mult Scler* 2020;**26**:397-404.
10. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022;**375**:296-301.
11. Wijnands JM, Zhu F, Kingwell E, et al. Five years before multiple sclerosis onset: phenotyping the prodrome. *Mult Scler* 2019;**25**:1092-101.
12. Makhani N, Tremlett H. The multiple sclerosis prodrome. *Nat Rev Neurol* 2021;**17**:515-21.
13. Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler* 2011;**17**:1276-81.
14. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;**72**:800-5.
15. Lebrun-Frenay C, Rollot F, Mondot L, et al. Risk factors and time to clinical symptoms of multiple sclerosis among patients with radiologically isolated syndrome. *JAMA Netw Open* 2021;**4**:e2128271.
16. Makhani N. Treatment considerations in the radiologically isolated syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2020;**22**:3.
17. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;**17**:162-73.
18. Brownlee WJ, Miszkiel KA, Tur C, et al. Inclusion of optic nerve involvement in dissemination in space criteria for multiple sclerosis. *Neurology* 2018;**91**:e1130-e4.
19. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;**14**:1157-74.
20. Solomon AJ, Weinshenker BG. Misdiagnosis of multiple sclerosis: frequency, causes, effects, and prevention. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013;**13**:403.
21. Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis spectrum disorders. *Mayo Clin Proc* 2017;**92**:663-79.
22. Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol* 2021;**20**:762-72.
23. Cotsapas C, Mitrovic M, Hafler D. Multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2018;**148**:723-30.
24. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2018;**378**:169-80.
25. Krieger SC, Cook K, De Nino S, Fletcher M. The topographical model of multiple sclerosis: a dynamic visualization of disease course. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;**3**:e279.
26. Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol* 2020;**77**:1132-40.
27. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology* 2014;**83**:278-86.
28. Bevan RJ, Evans R, Griffiths L, et al. Meningeal inflammation and cortical demyelination in acute multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2018;**84**:829-42.
29. Lassmann H. Pathogenic Mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. *Front Immunol* 2018;**9**:3116.
30. Machado-Santos J, Saji E, Troscher AR, et al. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain* 2018;**141**:2066-82.
31. Calvi A, Carrasco FP, Tur C, Chard DT, Stutters J, De Angelis F, et al. Association of slowly expanding lesions on mri with disability in people with secondary progressive multiple sclerosis. *Neurology* 2022;**98**:e1783-93.
32. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2021;**20**:653-70.
33. Lommers E, Guillemin C, Reuter G, et al. Voxel-Based quantitative MRI reveals spatial patterns of grey matter alteration in multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2021;**42**:1003-12.
34. Lommers E, Simon J, Reuter G, et al. Multiparameter MRI quantification of microstructural tissue alterations in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin* 2019;**23**:101879.
35. Bruschi N, Boffa G, Inglesse M. Ultra-high-field 7-T MRI in multiple sclerosis and other demyelinating diseases: from pathology to clinical practice. *Eur Radiol Exp* 2020;**4**:59.
36. Prosperini L, Ruggieri S, Haggiag S, et al. Prognostic Accuracy of NEDA-3 in long-term outcomes of multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;**8**:e1059.
37. Giffroy X, Maes N, Albert A, et al. Multimodal evoked potentials for functional quantification and prognosis in multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2016;**16**:83.
38. Giffroy X, Maes N, Albert A, Maquet P, et al. Do evoked potentials contribute to the functional follow-up and clinical prognosis of multiple sclerosis? *Acta Neurol Belg* 2017;**117**:53-9.
39. Giffroy X, Dive D, Kaux JF, et al. Is the triple stimulation technique a better quantification tool of motor dysfunction than motor evoked potentials in multiple sclerosis? *Acta Neurol Belg* 2018;**119**:47-54.
40. Mehmood A, Ali W, Song S, et al. Optical coherence tomography monitoring and diagnosing retinal changes in multiple sclerosis. *Brain Behav* 2021;**11**:e2302.
41. Disanto G, Barro C, Benkert P, et al. Serum neurofilament light: a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2017;**81**:857-70.
42. Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 2019;**321**:175-87.
43. Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019;**76**:536-41.
44. Capra R, Cordioli C, Rasia S, et al. Assessing long-term prognosis improvement as a consequence of treatment pattern changes in MS. *Mult Scler* 2017;**23**:1757-61.
45. McKeage K. Glatiramer Acetate 40 mg/mL in relapsing-remitting multiple sclerosis: a review. *CNS Drugs* 2015;**29**:425-32.

46. Plosker GL. Interferon-beta-1b: a review of its use in multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2011;**25**:67-88.
47. Comi G. Shifting the paradigm toward earlier treatment of multiple sclerosis with interferon beta. *Clin Ther* 2009;**31**:1142-57.
48. Scott LJ. Teriflunomide: a review in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drugs* 2019;**79**:875-86.
49. Blair HA. Dimethyl Fumarate: a review in relapsing-remitting MS. *Drugs* 2019;**79**:1965-76.
50. Sun Y, Yang Y, Wang Z, et al. Ozanimod for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2020;**11**:589146.
51. Kappos L, Fox RJ, Burcklen M, et al. Ponesimod compared with teriflunomide in patients with relapsing multiple sclerosis in the active-comparator phase 3 optimum study: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021;**78**:558-67.
52. McGinley MP, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions. *Lancet* 2021;**398**:1184-94.
53. Scott LJ. Siponimod: a review in secondary progressive multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2020;**34**:1191-200.
54. Ransohoff RM. Natalizumab for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007;**356**:2622-9.
55. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol* 2021;**17**:37-51.
56. Lopez PA, Alonso R, Silva B, Carnero Contentti E. Natalizumab subcutaneous injection for the treatment of relapsing multiple sclerosis patients: a new delivery route. *Mult Scler Relat Disord* 2021;**55**:103179.
57. Trojano M, Ramio-Torrenta L, Grimaldi LM, et al. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021;**27**:2240-53.
58. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, et al. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol* 2016;**73**:790-4.
59. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Petersen T, et al. Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients. *J Neurol* 2014;**261**:1170-7.
60. Ziemssen T, Thomas K. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;**10**:343-59.
61. Coles AJ, Jones JL, Vermersch P, et al. Autoimmunity and long-term safety and efficacy of alemtuzumab for multiple sclerosis: benefit/risk following review of trial and post-marketing data. *Mult Scler* 2022;**28**:842-6.
62. Deeks ED. Cladribine tablets: a review in relapsing MS. *CNS Drugs* 2018;**32**:785-96.
63. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;**376**:221-34.
64. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;**376**:209-20.
65. Margoni M, Preziosa P, Filippi M, Rocca MA. Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives. *J Neurol* 2022;**269**:1316-34.
66. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, et al. Disease-modifying therapies and coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2021;**89**:780-9.
67. Boffa G, Massacesi L, Inglese M, et al. Long-term clinical outcomes of hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. *Neurology* 2021;**97**:203.
68. Garcia-Merino A. Bruton's tyrosine kinase inhibitors: a new generation of promising agents for multiple sclerosis therapy. *Cells* 2021;**10**:2560.
69. Stankiewicz JM, Weiner HL. An argument for broad use of high efficacy treatments in early multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;**7**:e636.
70. Villoslada P, Steinman L. New targets and therapeutics for neuroprotection, remyelination and repair in multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2020;**29**:443-59.
71. Wooliscroft L, Silbermann E, Cameron M, Bourdette D. Approaches to remyelination therapies in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* 2019;**21**:34.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Dive D, Service de Neurologie, CHU Liège, Belgique.
Email : Dominique.Dive@chuliege.be