S.PH.370.2004.F.14

LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Sylvie Ferchichi-Barbey

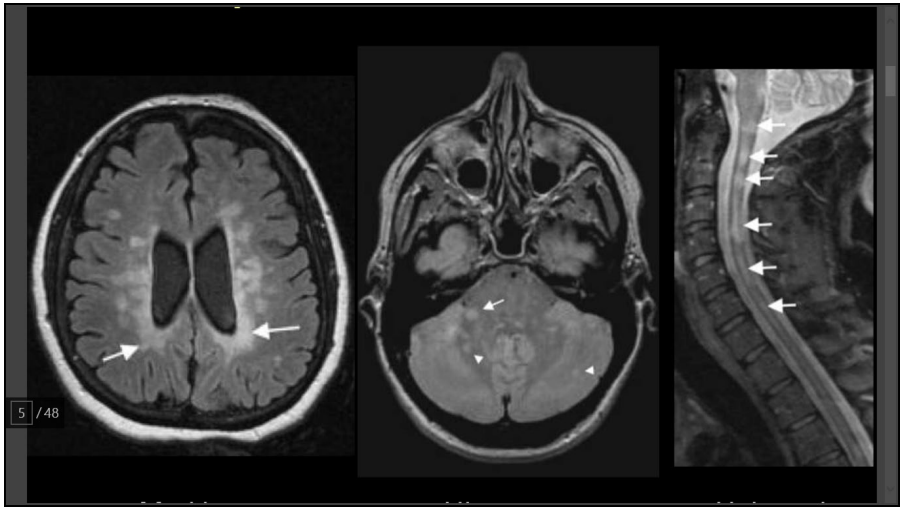
PT, MSc, Maitre d'enseignement HESAV

Définition

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurodégénérative

auto-immune inflammatoire chronique

du système nerveux central



Radue, E.W. (2014), *MRI in multiple sclerosis*

EPIDEMIOLOGIE

Généralités

- Maladie neurologique non-traumatique la plus **fréquente** du jeune adulte
- Maladie neurologique touchant de jeunes adultes la plus **handicapante**



Source photographique:
https://www.multiplesklerose.ch/fr/actualite/page/2/

Cameron, M, Finlayson, M. & Kesselring, J. (2017)

Socio-démographie Prévalence

Peut survenir à n'importe quel âge, y compris dans l'enfance, mais la plupart du temps:

- Entre 20-40 ans
- Atteint 15'000 personnes en Suisse (1/560 hab), 2.5 millions dans le monde
- En Suisse, un nouveau cas de SEP est diagnostiqué par jour

Société suisse de sclérose en plaques (2019)

Facteurs principaux

Facteurs génétiques

- 3 femmes / 1 homme
- Race blanche
- Lien parenté
- Gène cytokine-récepteur

Facteurs environnementaux

- Latitude élevée
- Infections virales
- Manque ensoleillement et vitamine D faible
- Nicotine
- Obésité ds adolescence

Réponse inflammatoire immunologique

Olsson et al. (2017)

Interactions des facteurs de risque

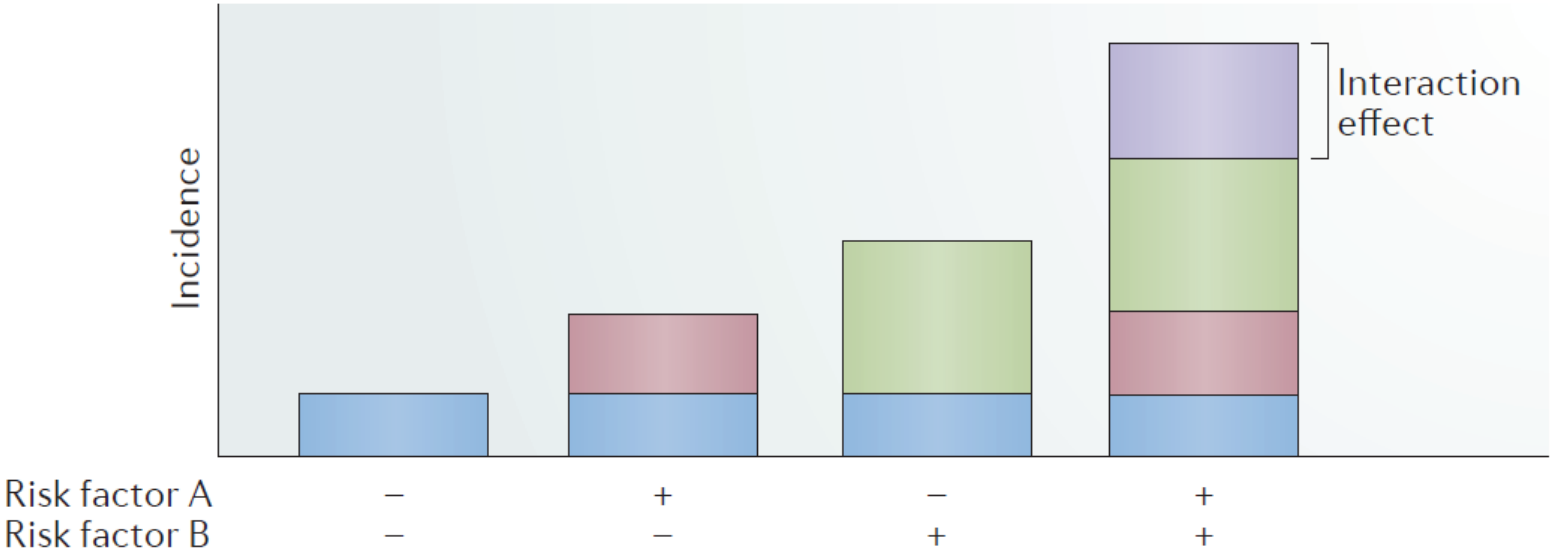
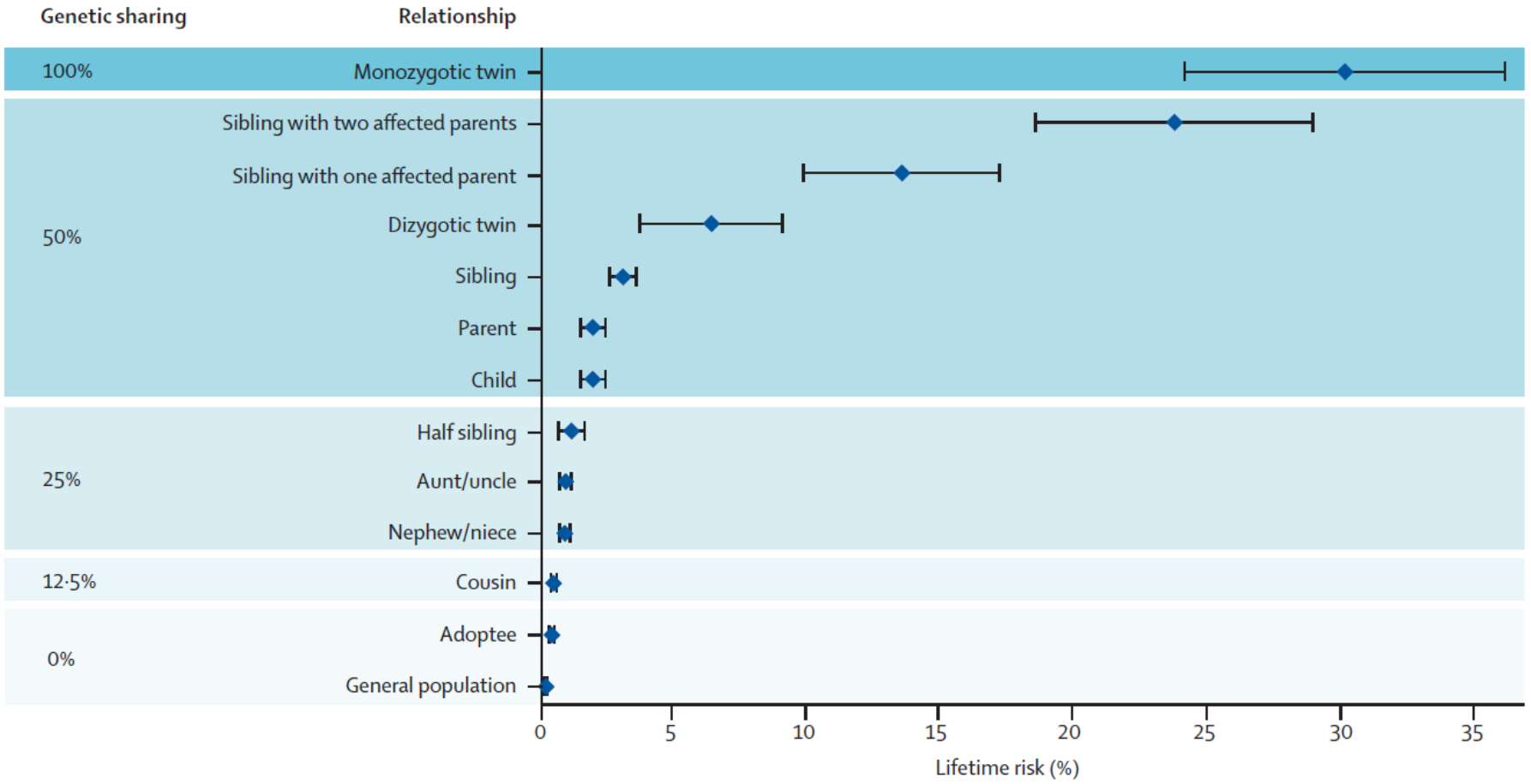


Figure 2 | **Principles of additive interactions between risk factors.** Interaction between two risk factors (A and B), is revealed when the risk of a disease is higher in the double-exposed individuals than expected on the basis of the sum of the absolute effects from each factor in the absence of the other.

Olsson et al. (2017)

Facteurs génétiques



Compston & Coles (2008)

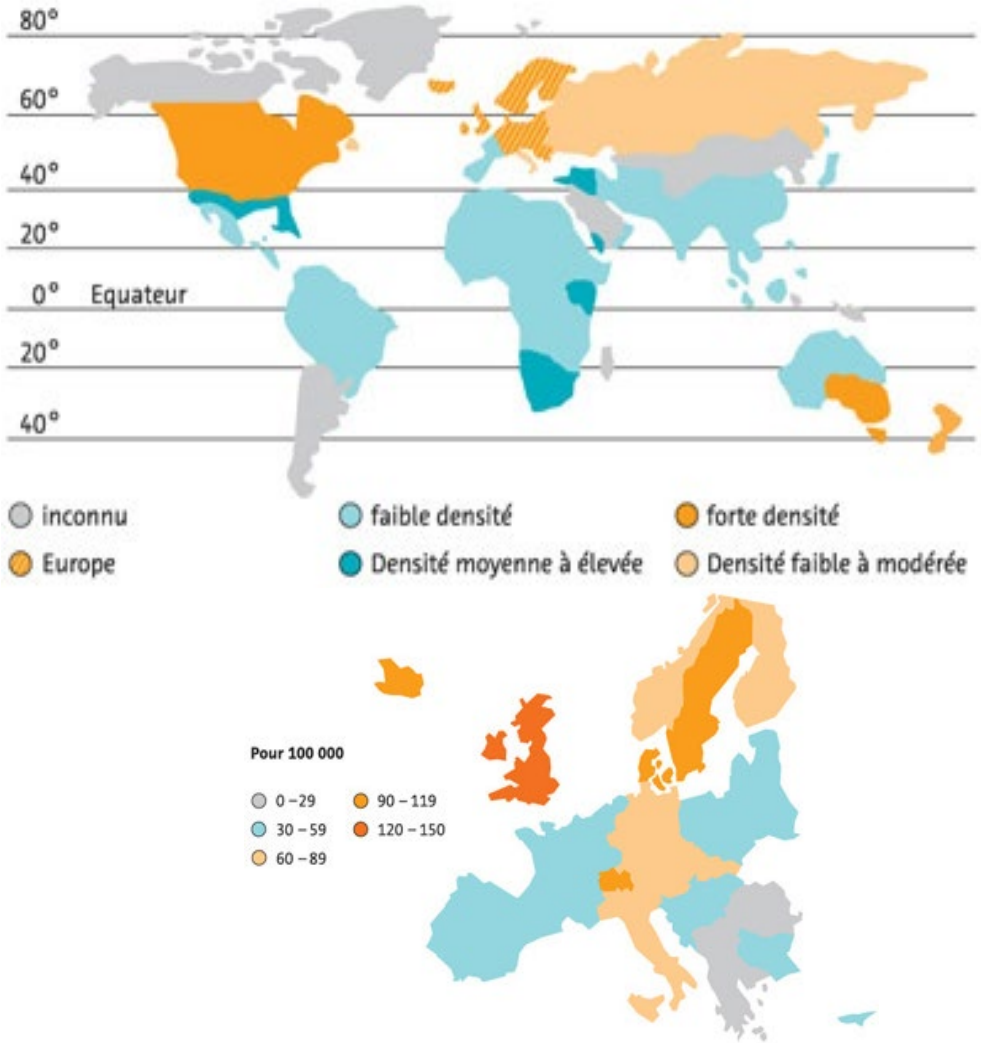
Facteurs génétiques

- Allèle MHC I et II, notamment HLA-DRB1
- Mais aussi d'autres gènes tels CD6, CLEC16A, IL2RA, IL7R, IRF8 et TNFRSF1A



Réponses aux traitements influencées par les facteurs génétiques

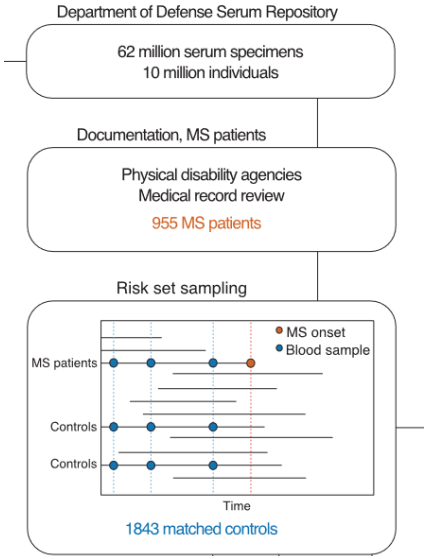
Latitude

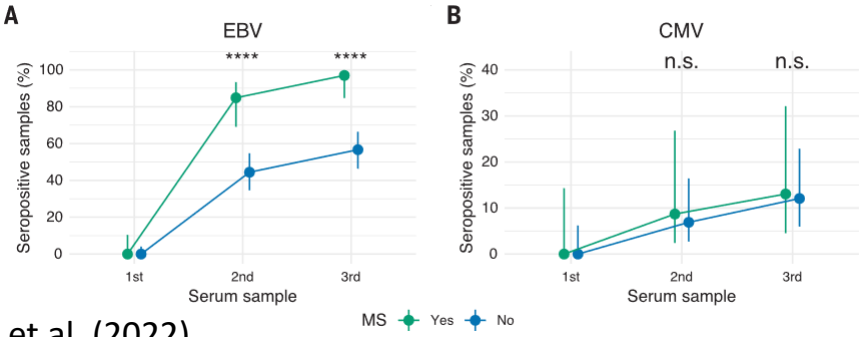


Bayer (2013) http://www.ms-diagnose.ch/fr/comprendre-la-sep/faits-chiffres/index.php

Infections virales

Risque plus élevé de développer une SEP si mononucléose infectieuse (infection virale à l'**E**pstein **B**arr **V**irus)
EBV + : 85-92% population, presque 100% SEP



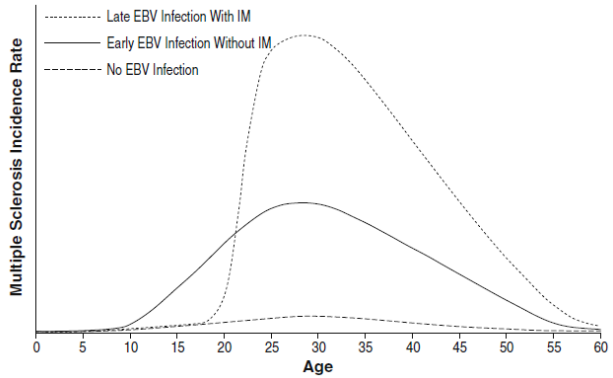


Bjornevik et al. (2022)

Table 1 Similarities between multiple sclerosis and infectious mononucleosis epidemiology

Parameter	MS	IM
Age at peak incidence (year)	25–34	15–24
Age at onset	F < M	F < M
Geography		
Extremely rare in the tropics	+++	+++
Latitude gradient within temperate regions	+++	+++
Rare in Japan	+++	+++
Rare in Eskimos	++	++

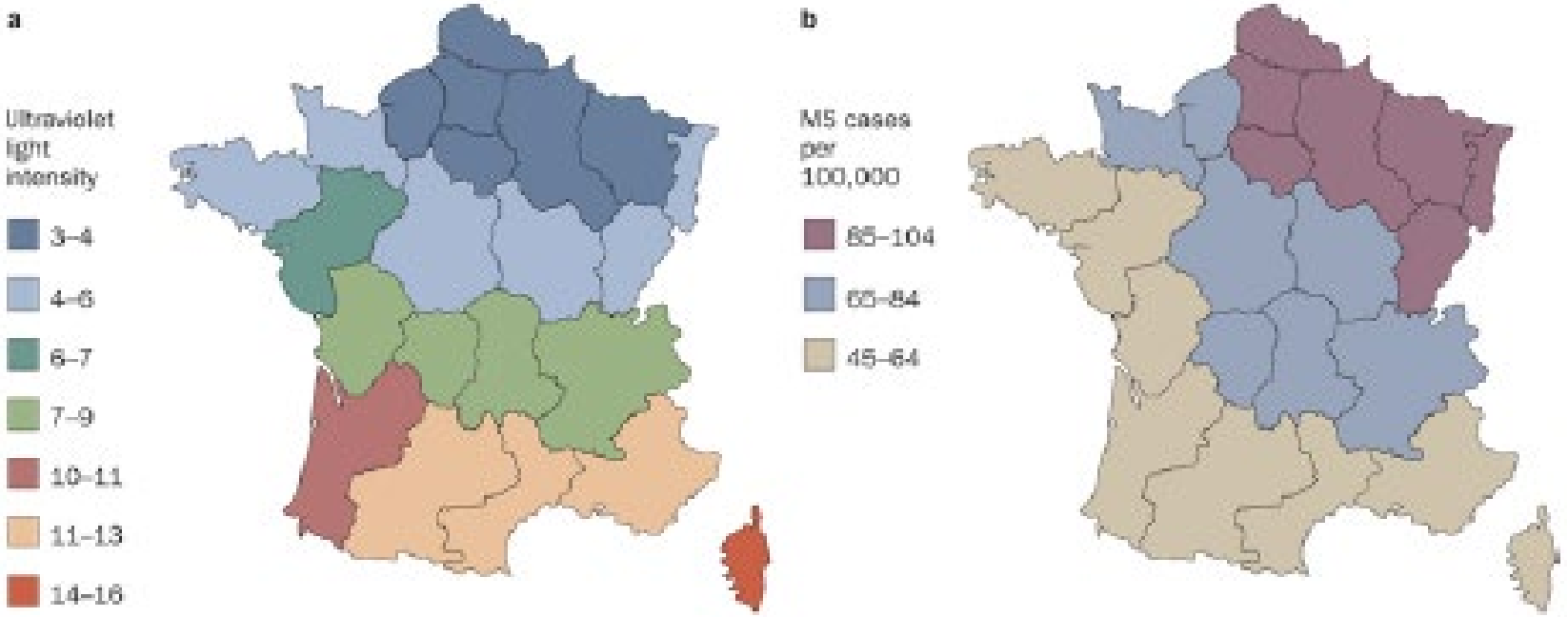
Ascherio et al. (2010)



Thacker et al. (2006)

Hes·so
Haute Ecole Spécialisée de Suisse occidentale

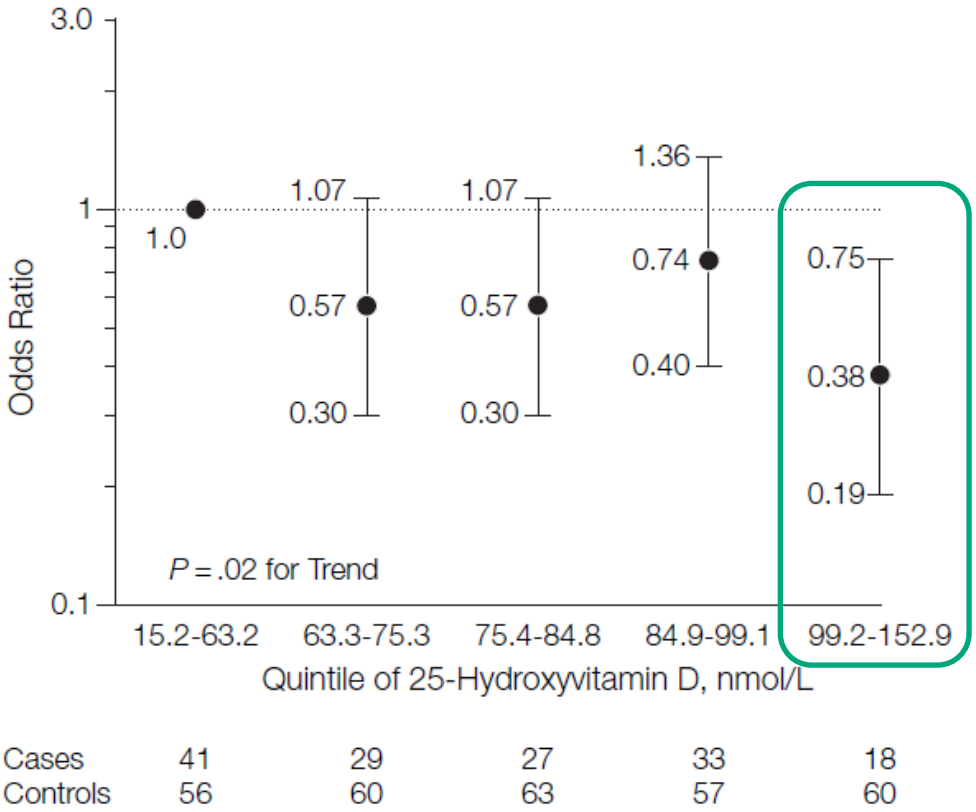
Ensoleillement



(Handel et al., 2010)

Ensoleillement et vitamine D

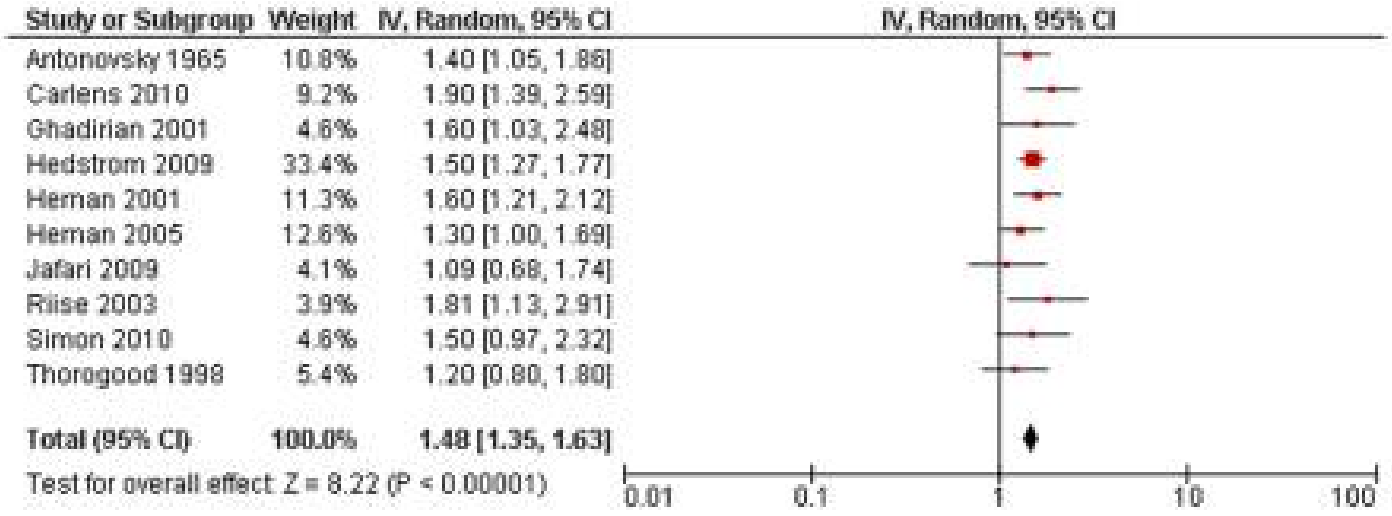
Race blanche



Munger et al. (2006)

Nicotine (toxiques inhalés)

- Fumer augmente le risque de développer une SEP



Handel et al.(2011)

- Tout irritant du poumon (solvant, pollution)?

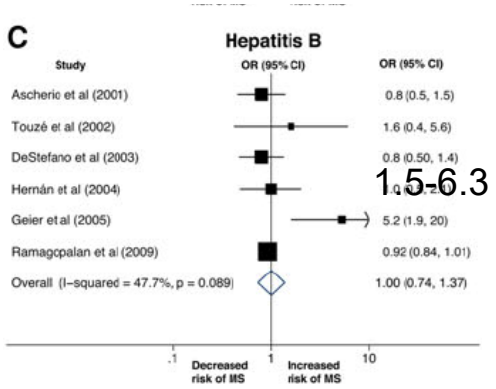
Olsson et al. (2017)

- Les patients atteints de SEP (paSEP) fumeurs ont une évolution défavorable de la maladie

Ramanujam et al. (2015)

Vaccination

- ✓ Influenza
- ✓ Polio
- ✓ MMR
- ✓ Tetanos
- ✓ Diphtérie
- ✓ BCG
- ✓ Papillomavirus



1.5-6.3

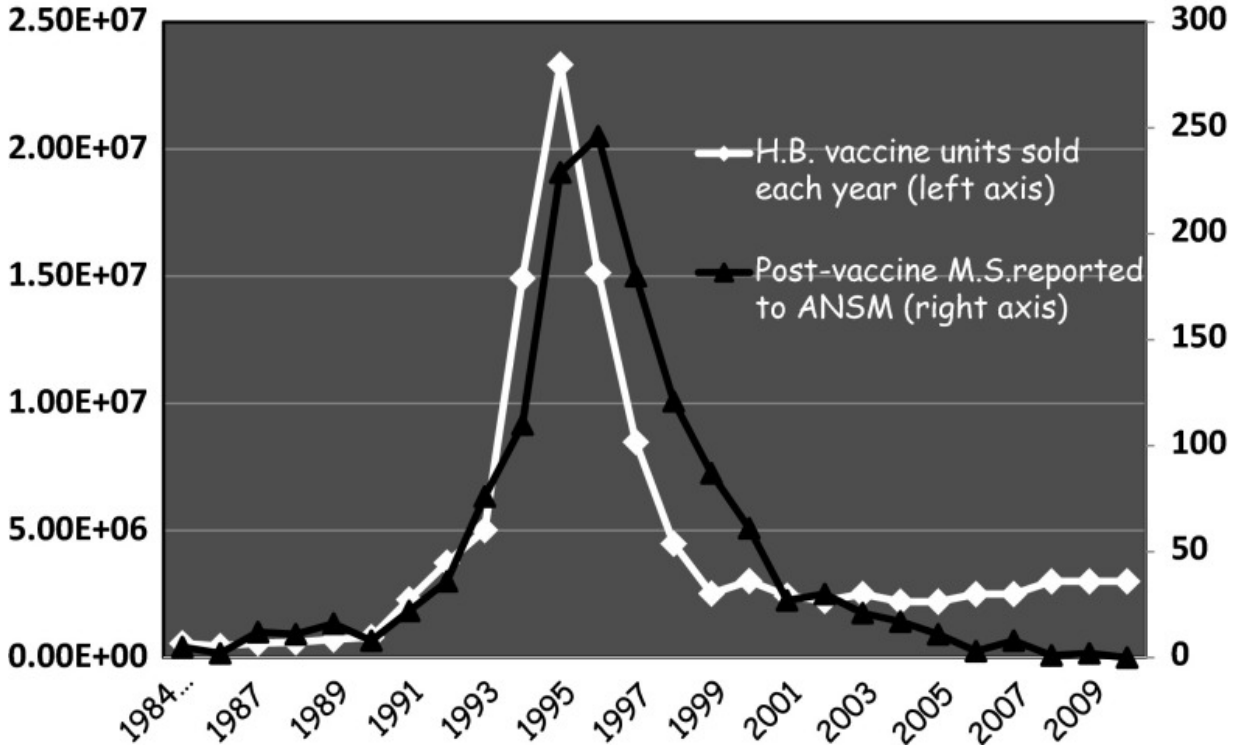
Etude de 223'035 individus
Effet protecteur:

- ✓ Influenza
- ✓ Encephalite à tique

- A retiré une étude négative pour des raisons étranges d'hétérogénéité
- A utilisé la date de diagnostic plutôt que de premiers symptômes de Hernan

Hapfelmeier et al. (2019), Scheller et al. (2015), Farez et al. (2011)

Hépatite B – les raisons de la polémique….



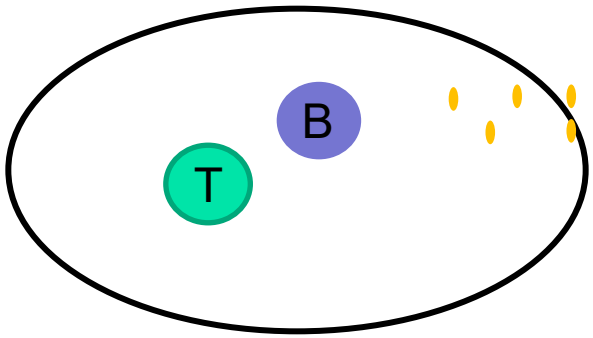
Comparaison entre les ventes de vaccins d'hépatite B et le taux de report de SEP post-vaccin à l'agence de pharmacovigilance

Le Houézec, D. (2014)

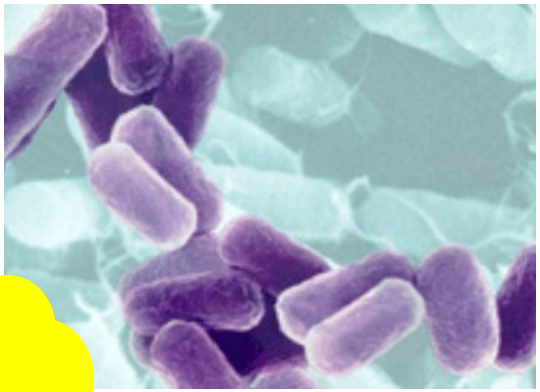
PHYSIOPATHOLOGIE

Réaction immunologique normale

Ganglions lymphatiques **Infection**

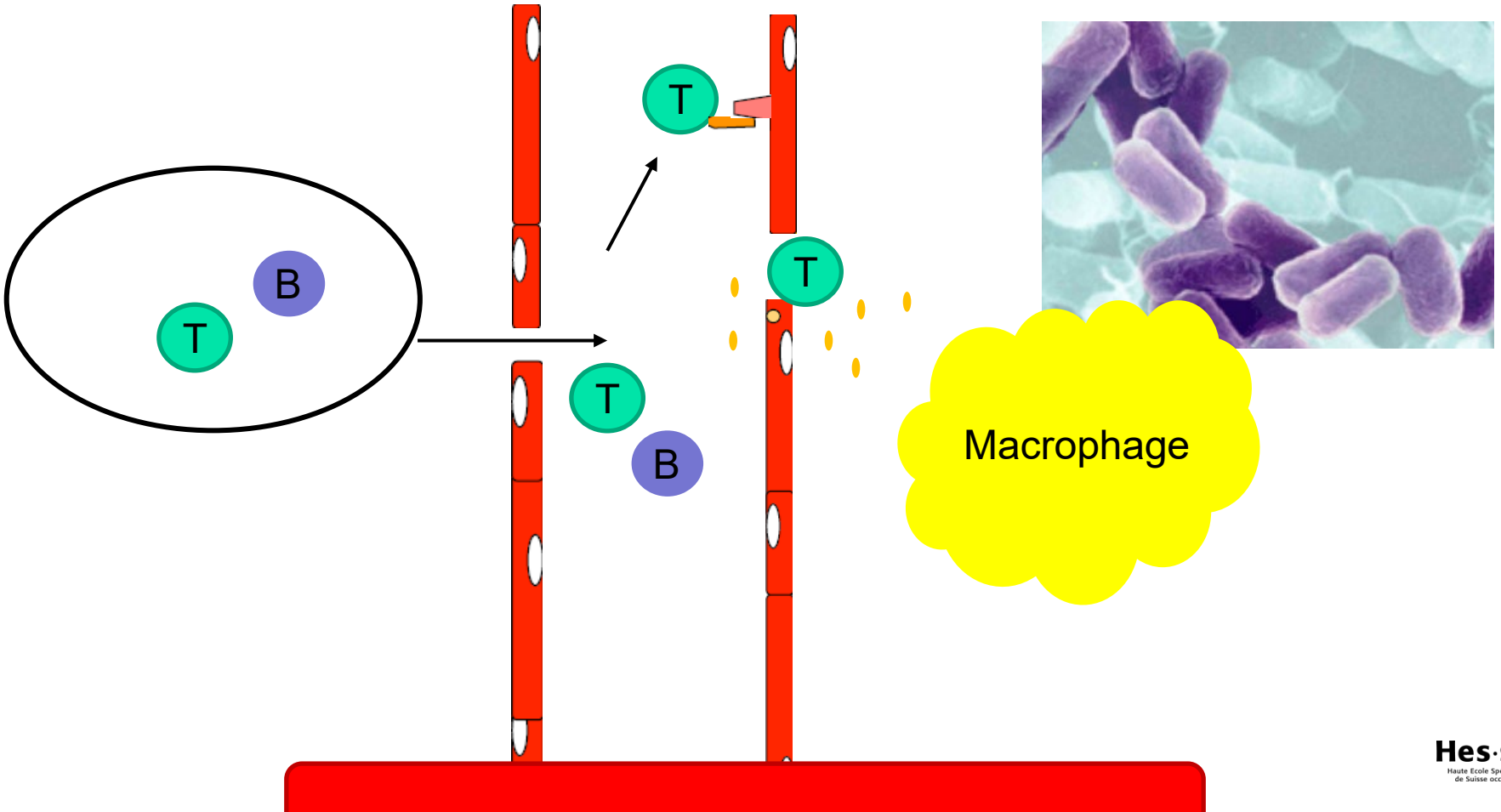




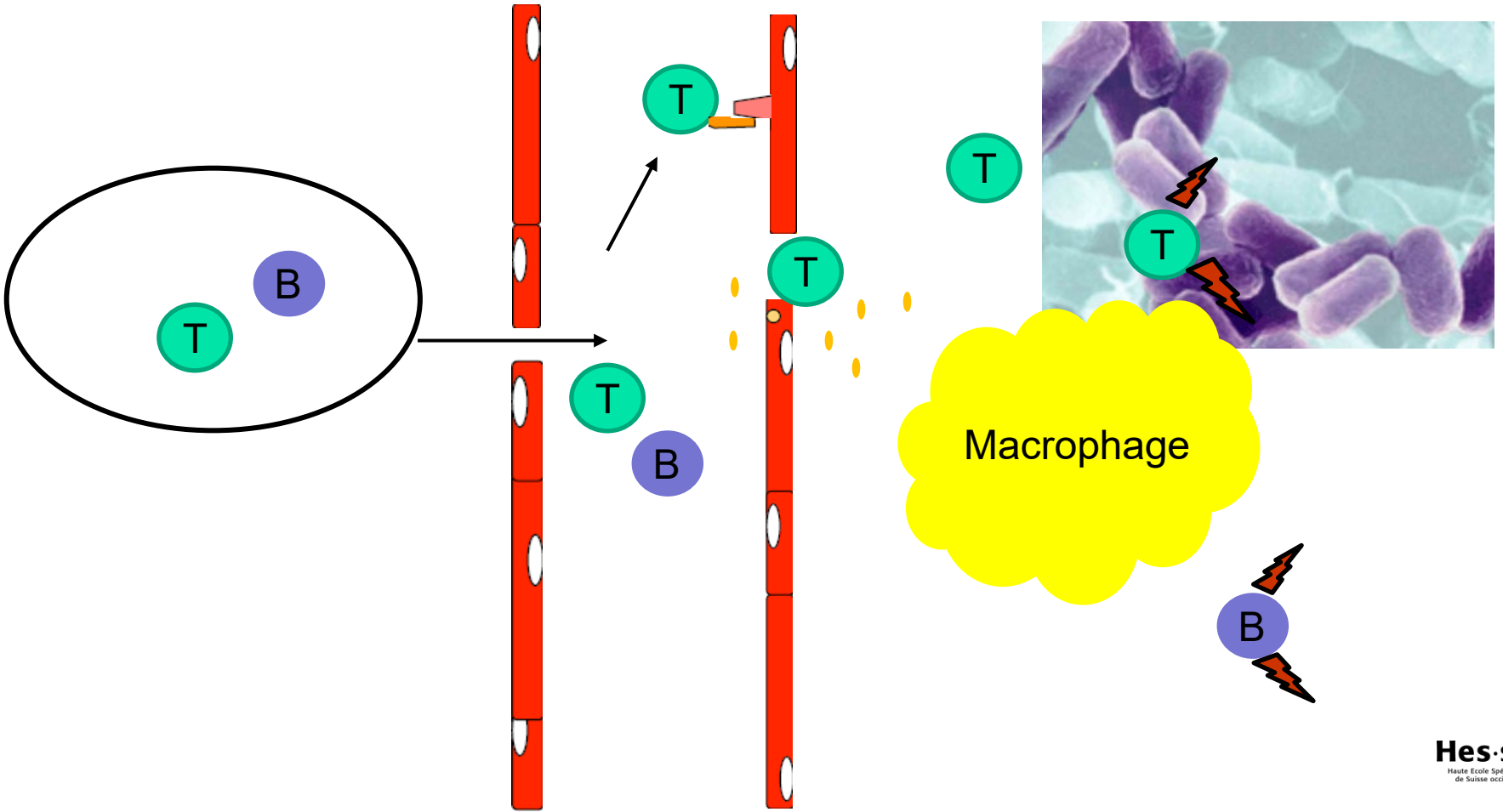


Réaction immunologique normale

Gangl. Lymph. **Vaisseau sanguin** **Infection**

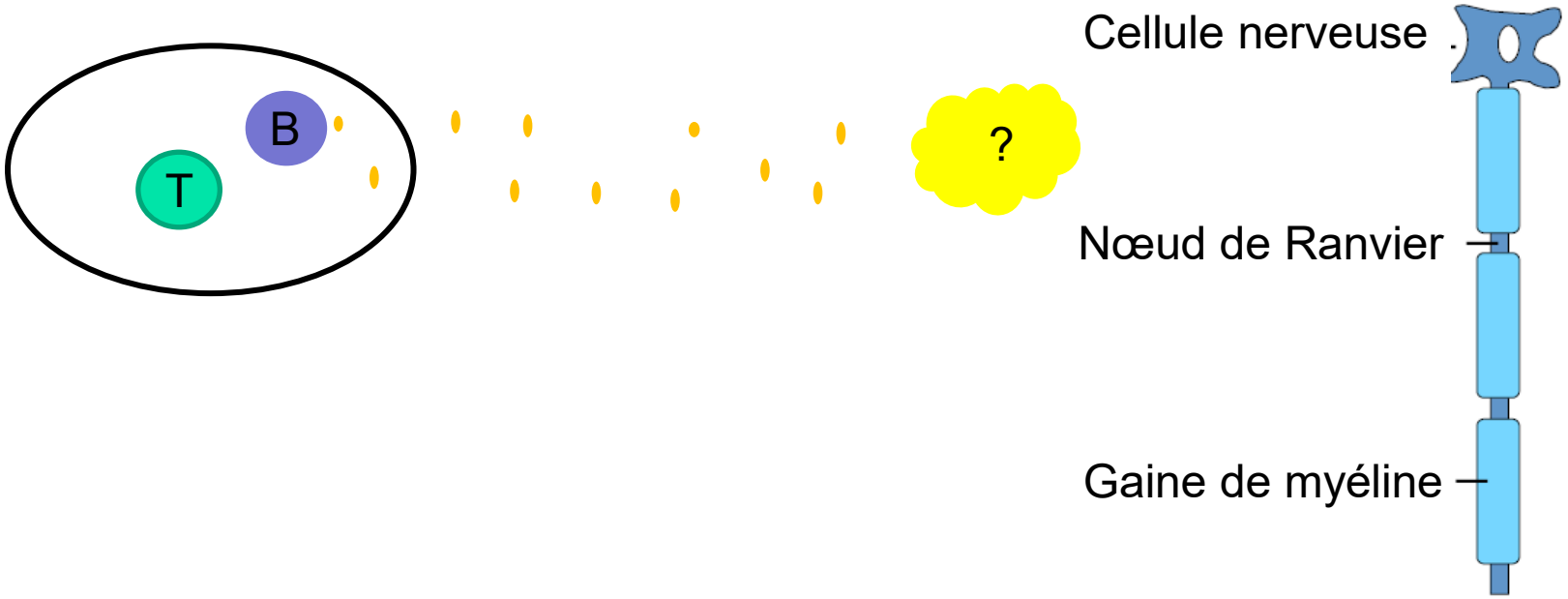


Réaction immunologique normale



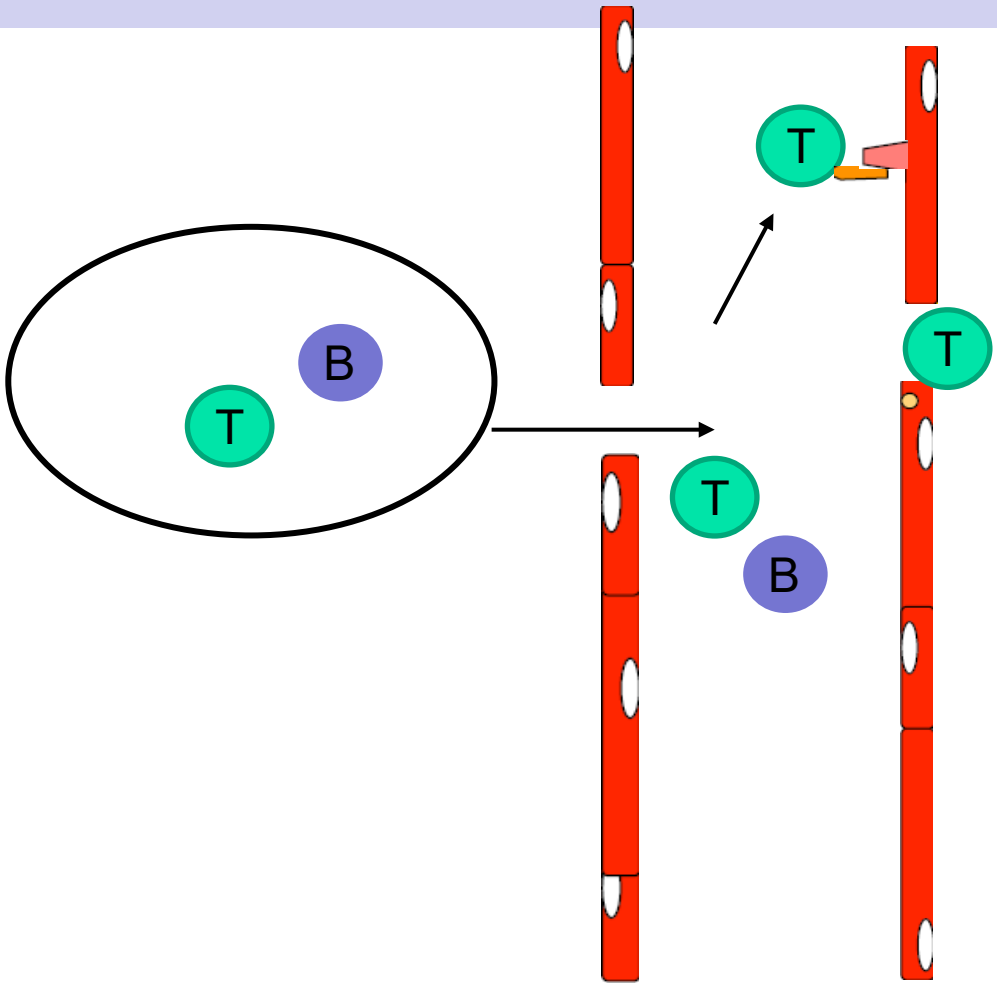
Immunoréaction dans la SEP

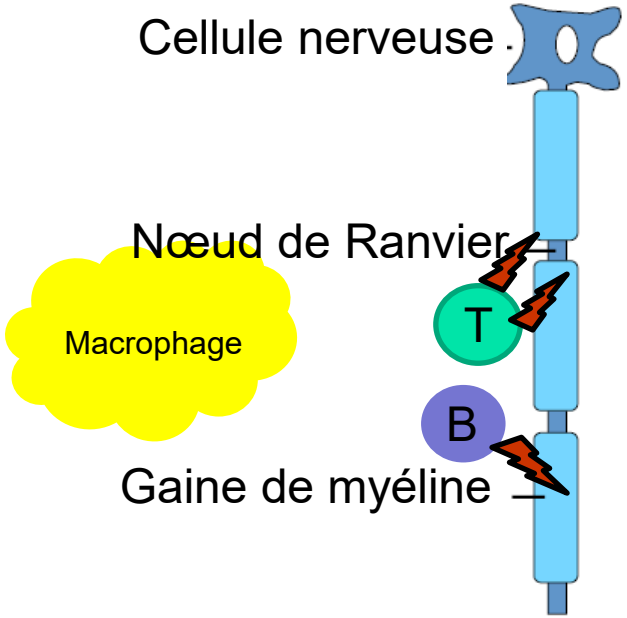
Gangl. Lymph.	Vaisseau sanguin	Inflammation



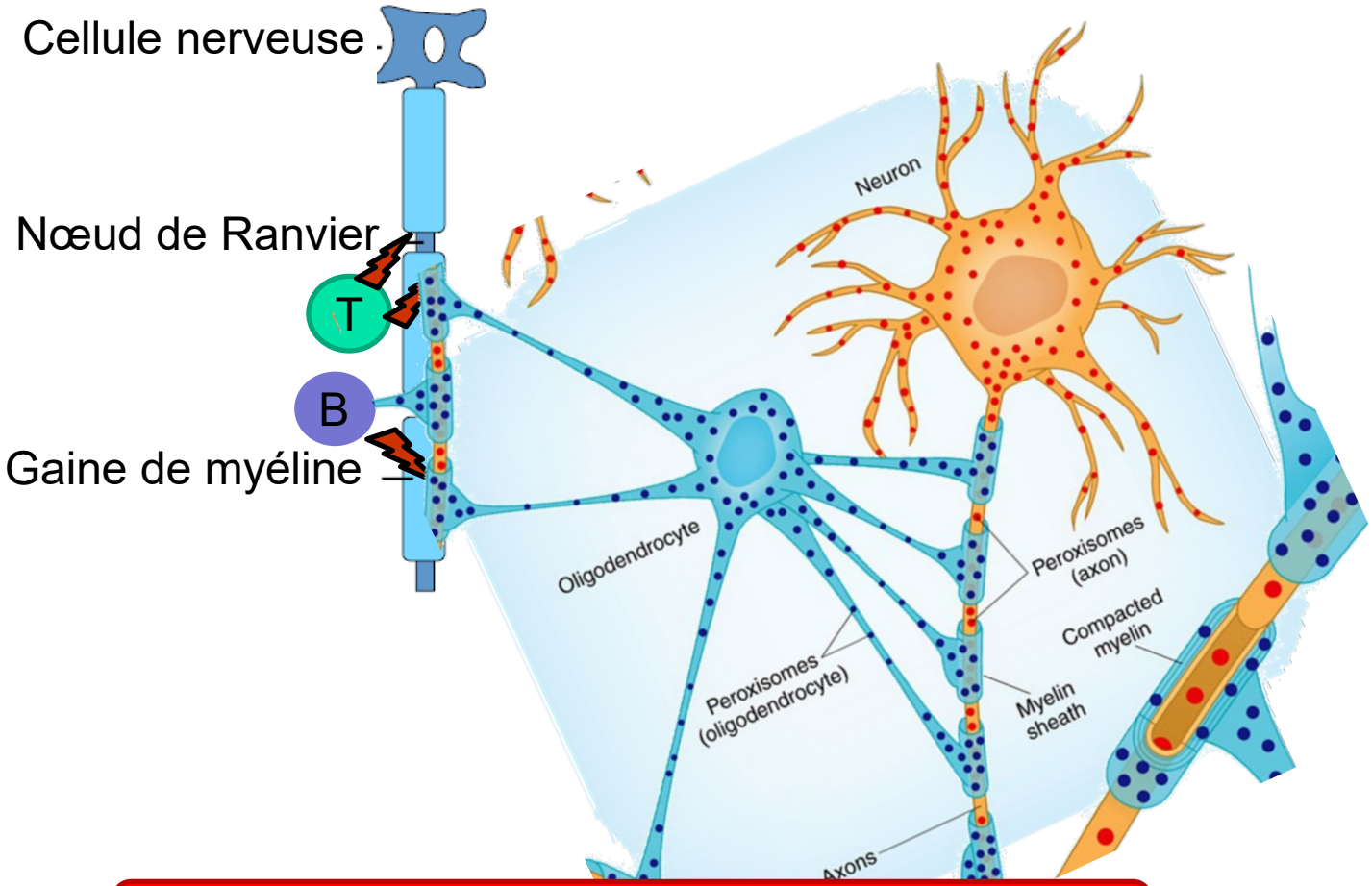
Immunoréaction dans la SEP

Gangl. Lymph. **Vaisseau sanguin** **Inflammation**

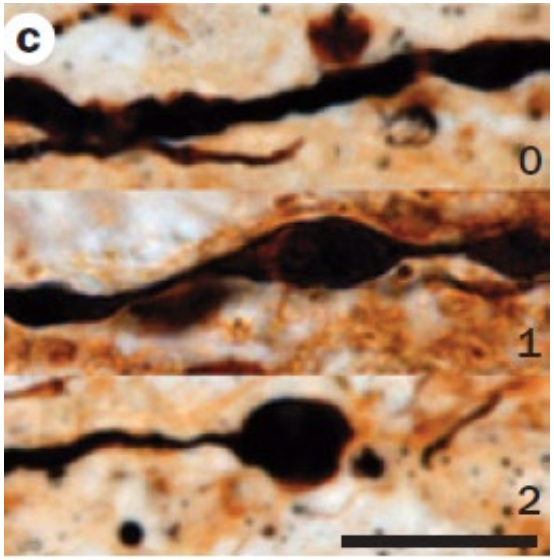




Processus de réparation

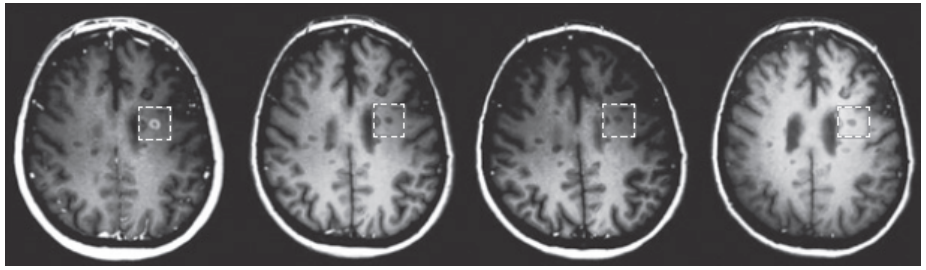


Neurodégénération

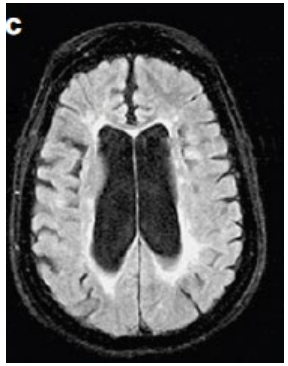


Perte neuronale

(Friese et al., 2014)



Neurodégénération après inflammation

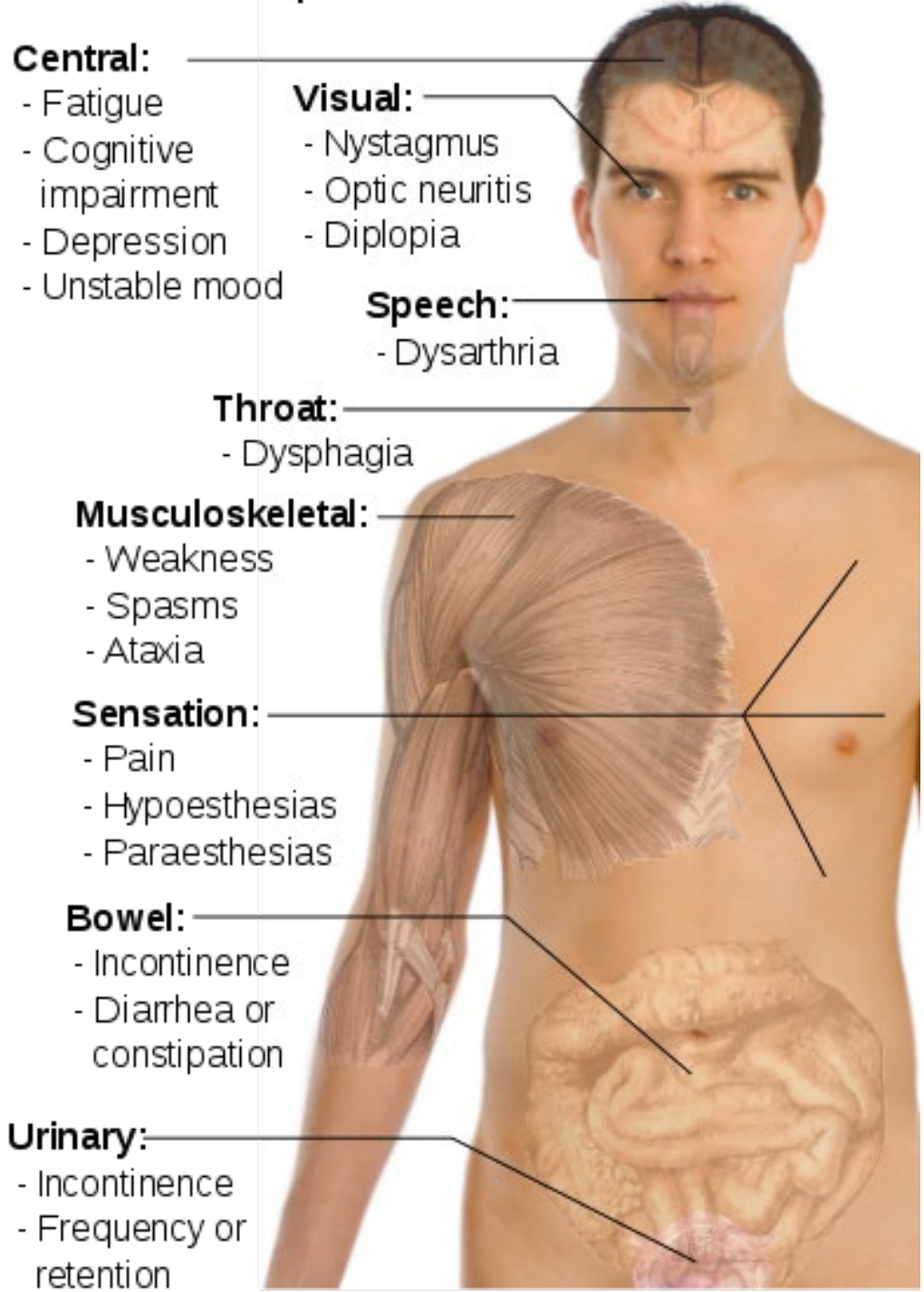


Neurodégénération sans inflammation

(Trapp et al., 2008)

ASPECTS CLINIQUES

Symptômes principaux



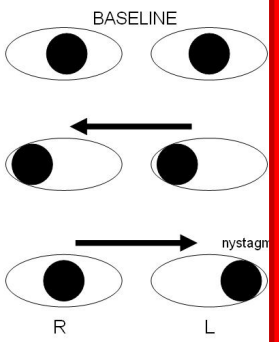
Royal Queen Seeds (2015)
http://www.royalqueenseeds.com/blog-do-people-suffering-from-multiple-sclerosis-or-muscle-spasms-benefit-from-using--n62

Symptômes initiaux



Diagnostic d'exclusion, car …

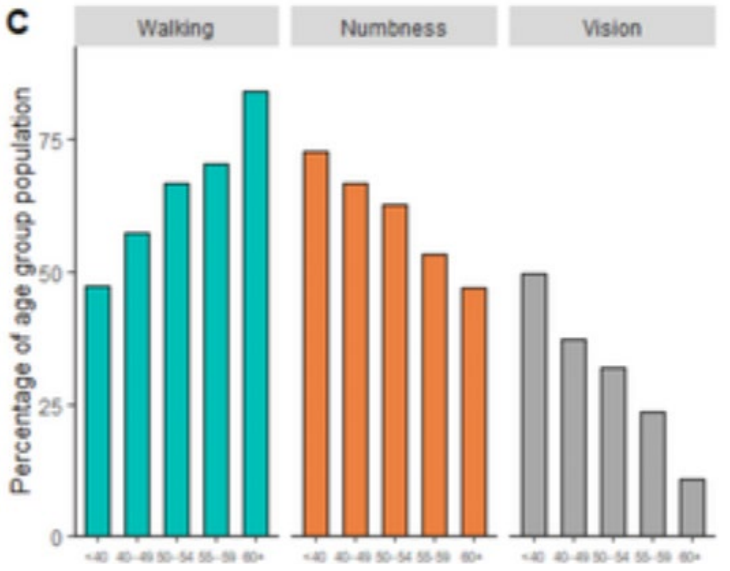
- 40% signes moteurs : monoparésie, paraparésie, hémiparésie
- 33% névrite optique : neuropathie optique rétrobulbaire, baisse acuité visuelle, douleur périorbitaire
- 20% troubles sensitifs : picotements, fourmillements, hypoesthésie, anesthésie, douleurs, décharges, sensation d'étau, ruissellement, chaud/froid, signe de Lhermitte
- 10% atteinte des nerfs crâniens : VI ou ophtalmoplégie internucléaire créant inconfort visuel et diplopie; VII : paralysie faciale périphérique, le trijumeau : troubles sensitifs de l'hémiface ou névralgie faciale
- 5% atteinte cérébelleuse : démarche ébrieuse, difficultés de coordination du mouvement (ataxie), dysarthrie, hypotonie
- Moins de 5%: syndrome vestibulaire ou troubles sphinctériens



Symptômes et leur évolution

Symptômes	initiaux	évolution
Sensibilité	30-50%	90%
Nystagmus	20%	85%
Fatigue	20%	80%
Ataxie tronc/marche	18%	50-80%
Névrite optique	16%	65%
Spasticité et parésie	10%	90%
Troubles vésicaux	10%	80%
Troubles cognitifs	<5%	70%
Névralgie trijumeau	5%	30%

Age à l'apparition de la maladie & Symptômes



Poser et al. (1984) Paty et al.(1998), Knowles et al. (2024)

Symptômes cliniques

En conclusion

Maladie hétérogène

Manifestations cliniques initiales très variables

Délai diagnostic

(0.9 an < 40 ans
1.3 an 40-50 ans
2.9 ans pour < 18 ans)

Symptoms	Patients (n)
Sensory	
Hypoesthesia	33
Paresthesia	63
Balance	
Ataxia	30
Coordination	3
Vertigo	4
Labyrinthitis	3
Prodromal	
Headache	11
Fatigue/asthenia	4
Nausea/vomiting	5
Malaise	1
Low back pain	1
Depression	1
Urinary system	
Incontinence	1
Retention	1
Cranial nerves	
Optic neuritis	69
Diplopia	32
Decreased visual acuity	15
Hypoacusis	4
Anosmia	1
Hypoesthesia	4
Paresthesia	5
Spasm	2
Paresis	7
Facial paralysis	5
Dysphagia	1
Dysarthria	7
Motor	
Paresis	79
Total number of symptoms	**392**

Blaschke et al. (2022)

Cavenaghi et al. (2017)

DIAGNOSTIC

Démarche diagnostique

Anamnèse

Symptômes
Début
Durée
Evolution
Episodes précédents
Co-morbidités
Anamnèse familiale

Diagnostic

Examen clinique
Labo/LCR
Imagerie
Potentiels évoqués

Echelles

EDSS

MSFC

Critères de Mac Donald (2017)

Le diagnostic est posé en fonction des critères de Mac Donald (2017, modifiés de 2010) qui reposent sur 4 piliers :

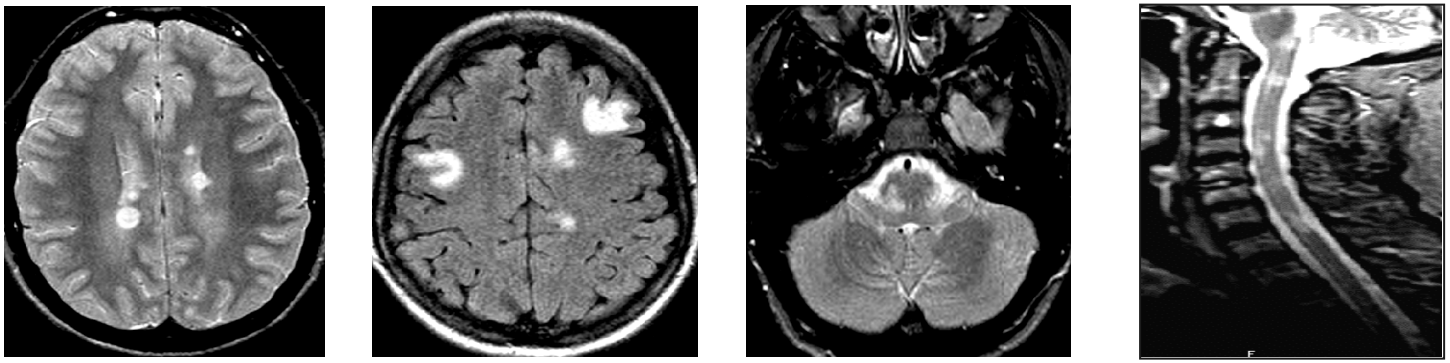
- Dissémination des lésions dans le temps
- Dissémination des lésions dans l'espace
- Présence d'un processus inflammatoire localisé au SNC
- Absence d'autre maladie évolutive

Polman et al. (2011), Thompson et al. (2017)

Dissémination dans l'espace et dans le temps

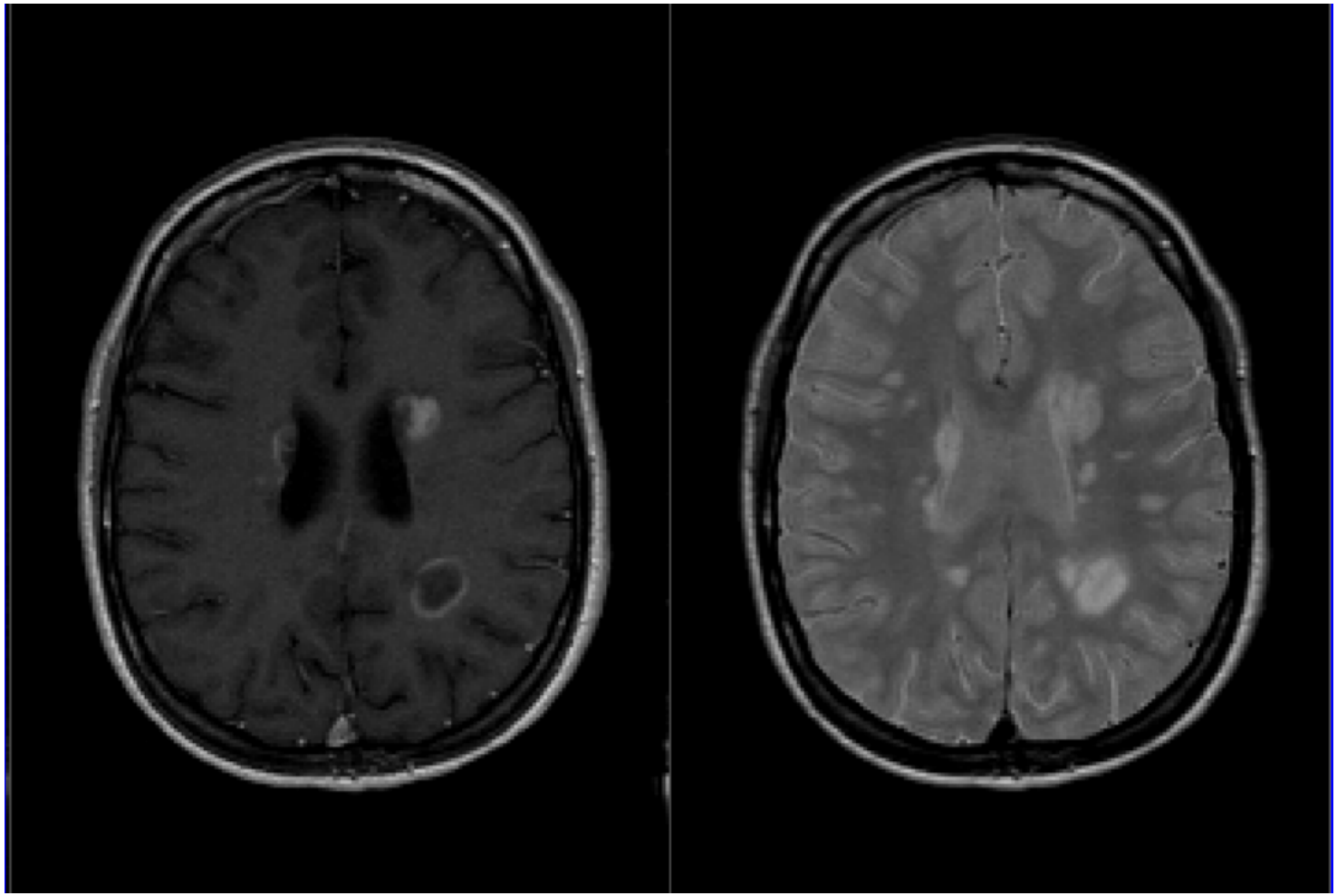
Présentation clinique	Données supplémentaires nécessaires pour le diagnostic de SEP
≥2 poussées cliniques et preuve clinique objective de ≥2 lésions	Aucune
≥2 poussées cliniques et preuve clinique objective d'une lésion	**DIS** démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC **OU** par IRM
1 poussée clinique et preuve clinique objective de ≥2 lésions	**DIT** démontrée par une nouvelle poussée clinique **OU** par IRM **OU** BOC spécifiques du LCR
1 poussée clinique et preuve clinique objective d'une lésion	**DIS** démontrée par une nouvelle poussée clinique impliquant un autre territoire du SNC **OU** par IRM **DIT** démontrée par une nouvelle poussée clinique **OU** par IRM **OU** BOC spécifiques du LCR

Thompson et al.(2017)



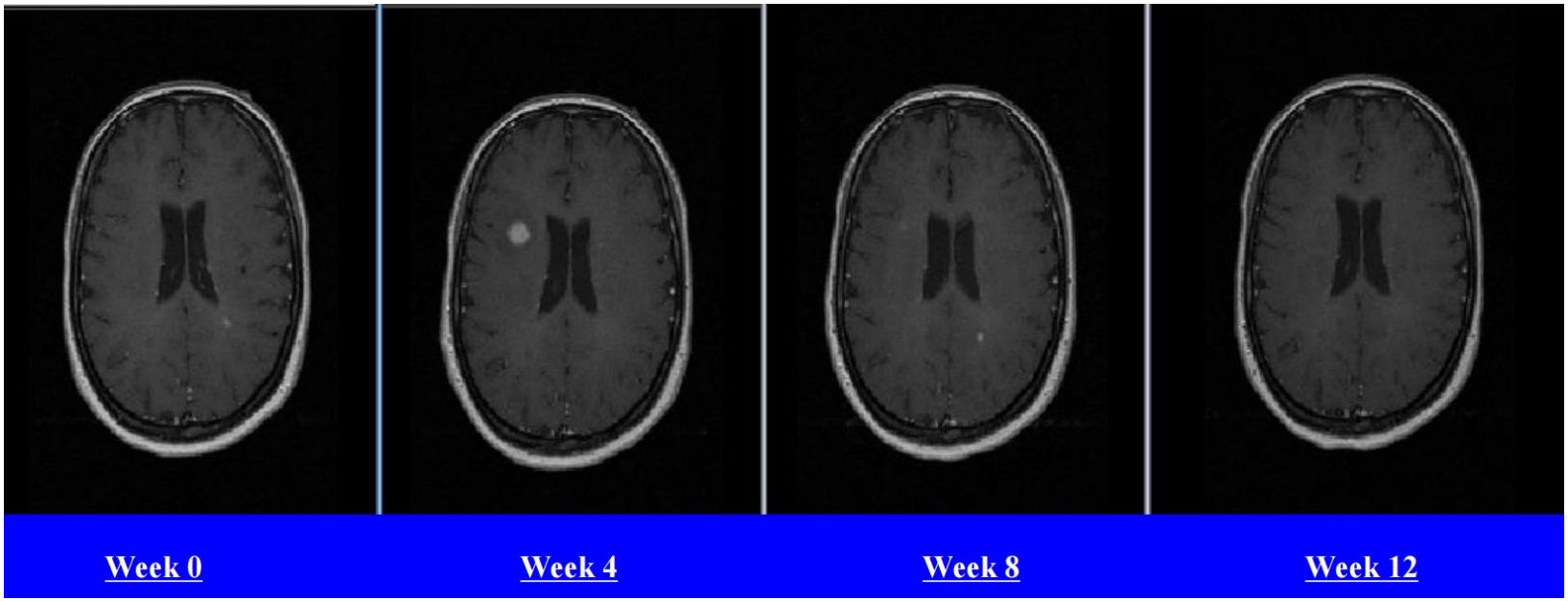
Vukusic (2017)

IRM T1 Gd+ & T2



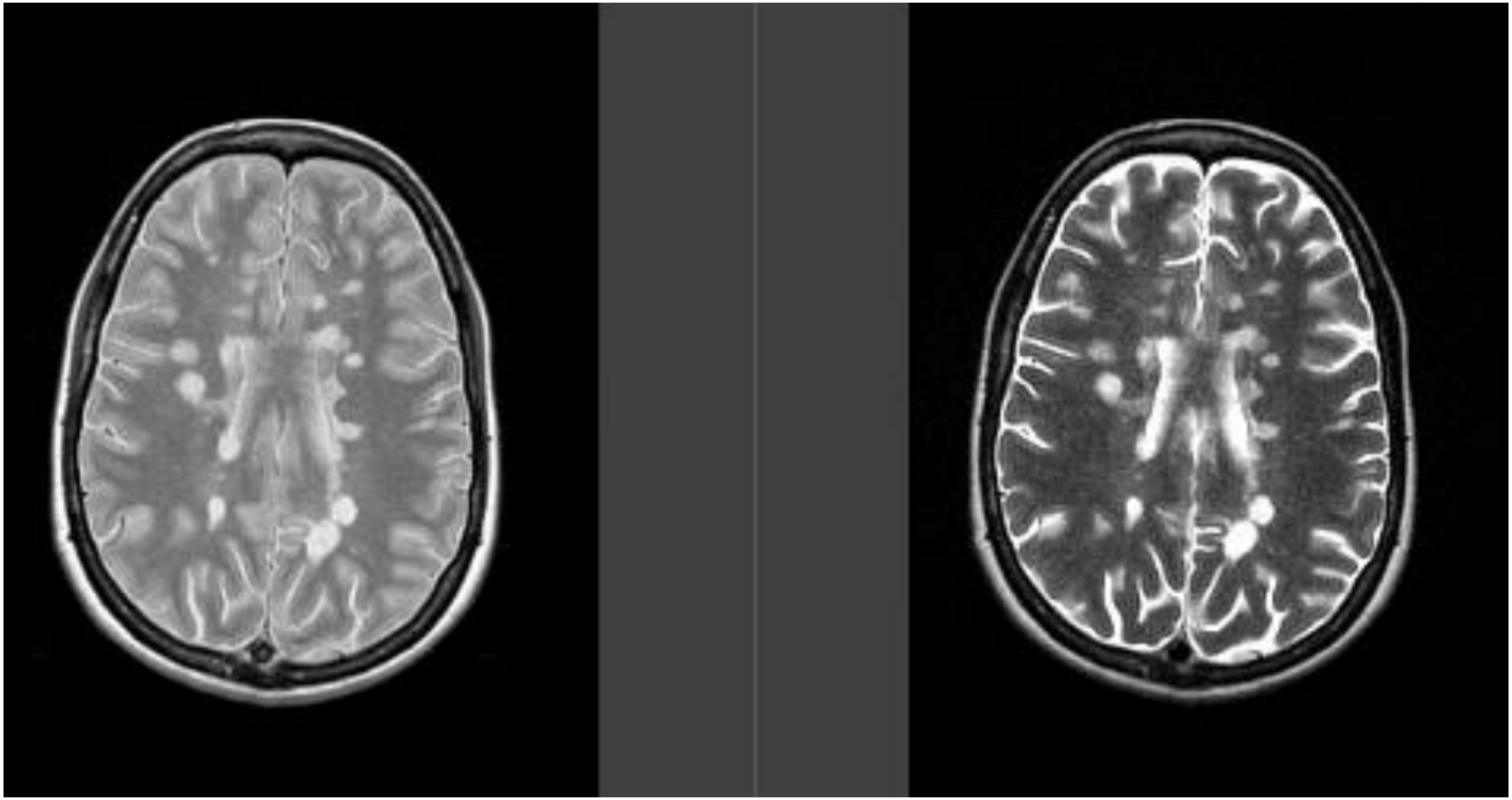
Radue (2014)

IRM – évolution T1 Gd+



Radue (2014)

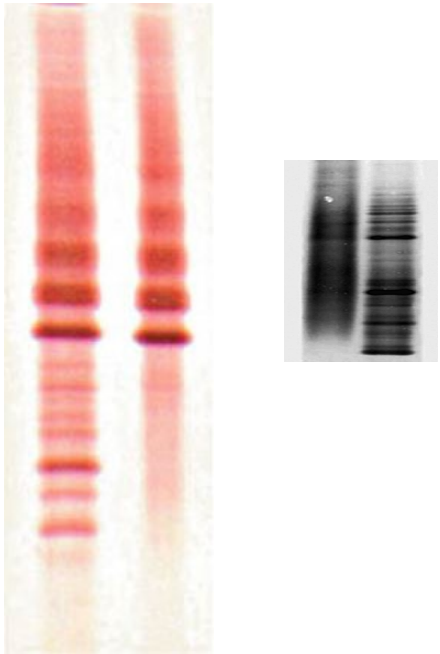
IRM – T2



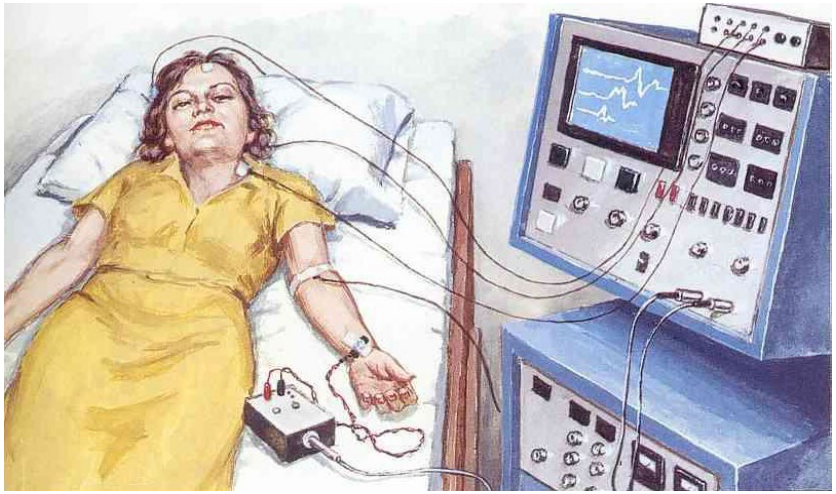
Radue (2014)

Autres examens

LCR Sang

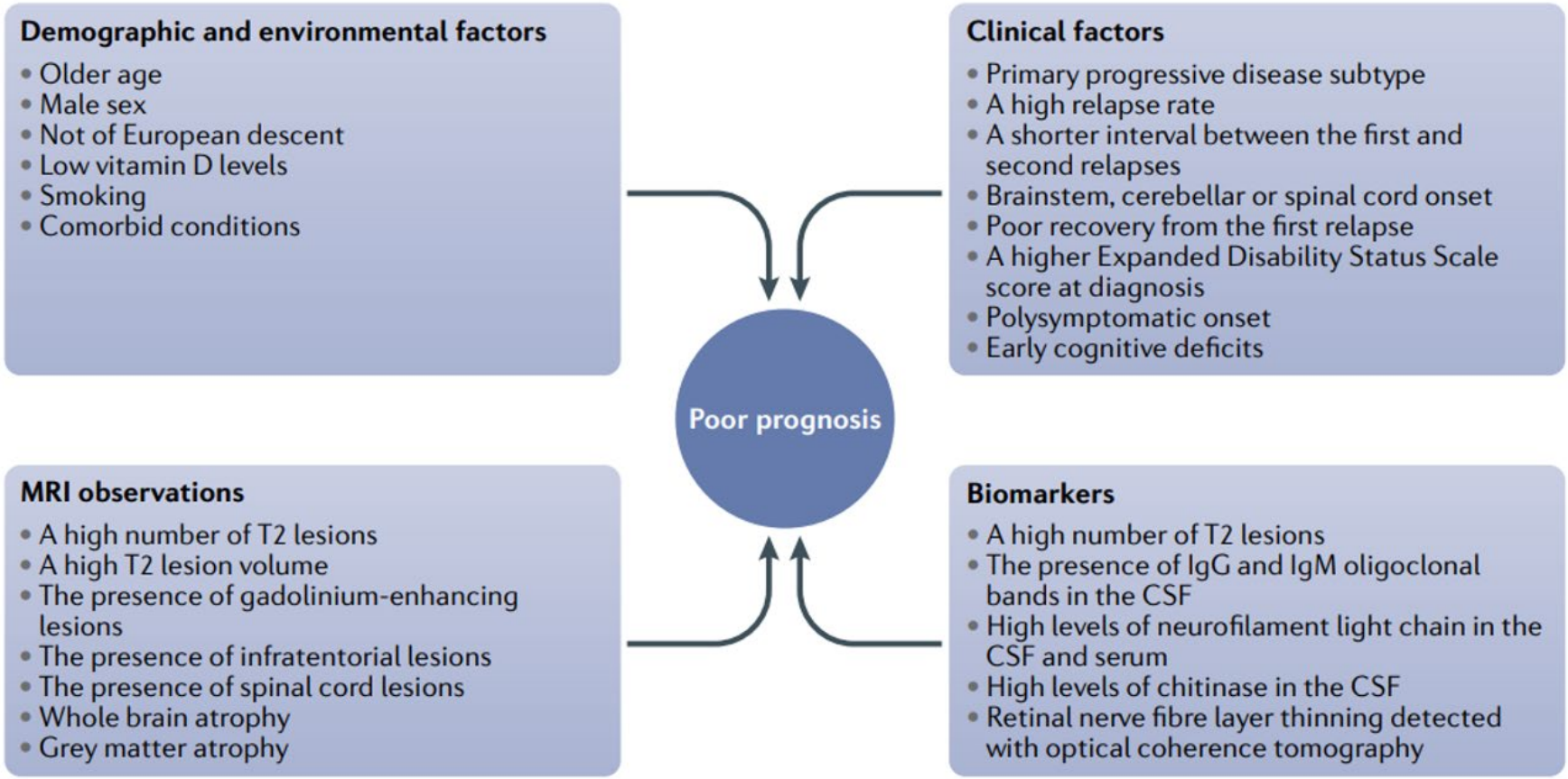


Potentiels évoqués



Synthèse intracthécale IgG
Distribution oligoclonale

Critères pronostiques



Rotstein et al. (2019)

Echelles

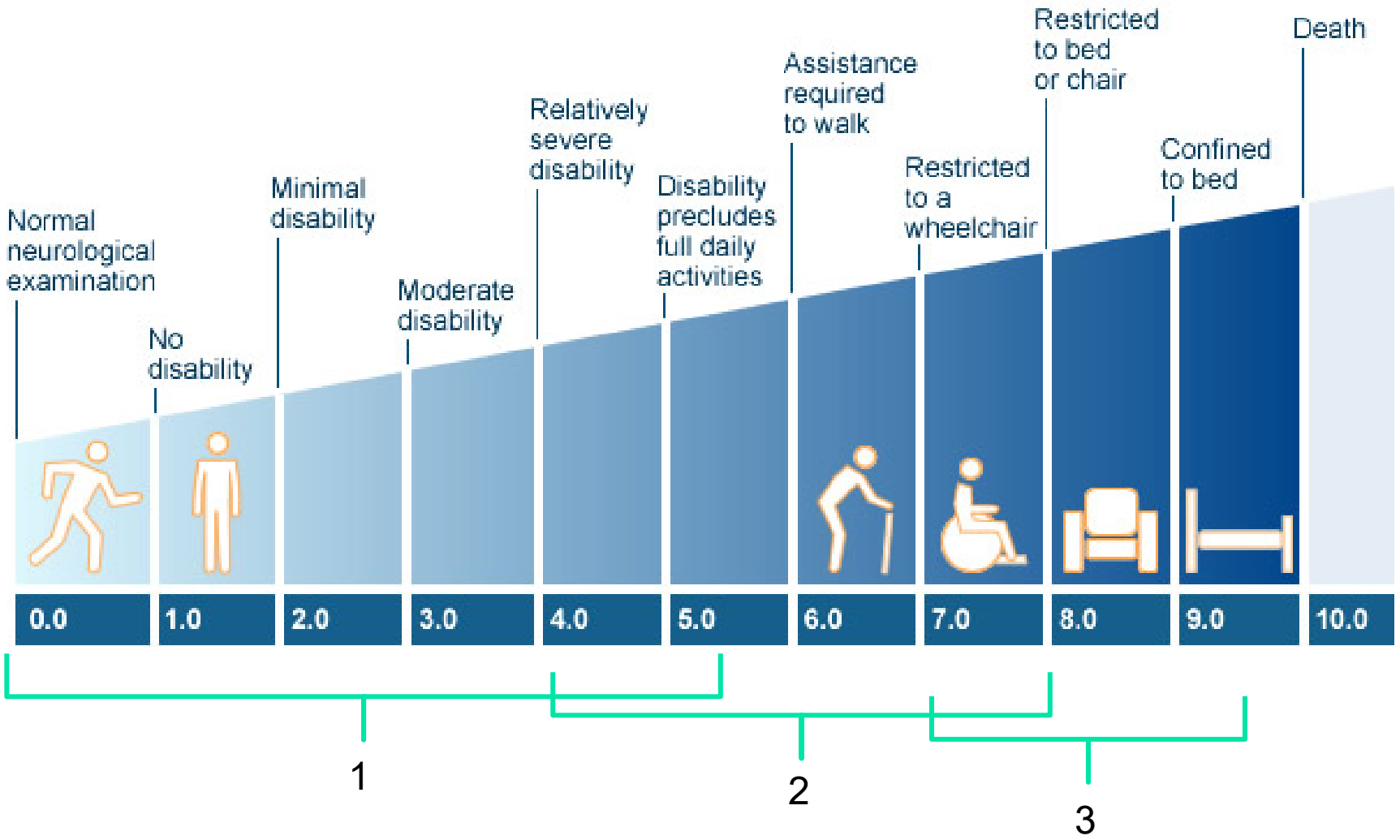
EDSS (Kurtzke, 1983)

- Expanded Disability Status Scale
- Examen neurologique divisé en 8 fonctions:
  - Fonction pyramidale
  - Fonction cérébelleuse
  - Fonction sensitive
  - Fonction du tronc cérébral
  - Fonction intestinale et urinaire
  - Fonction visuelle
  - Fonction mentale
  - Autres

MSFC (Fischer, 1999)

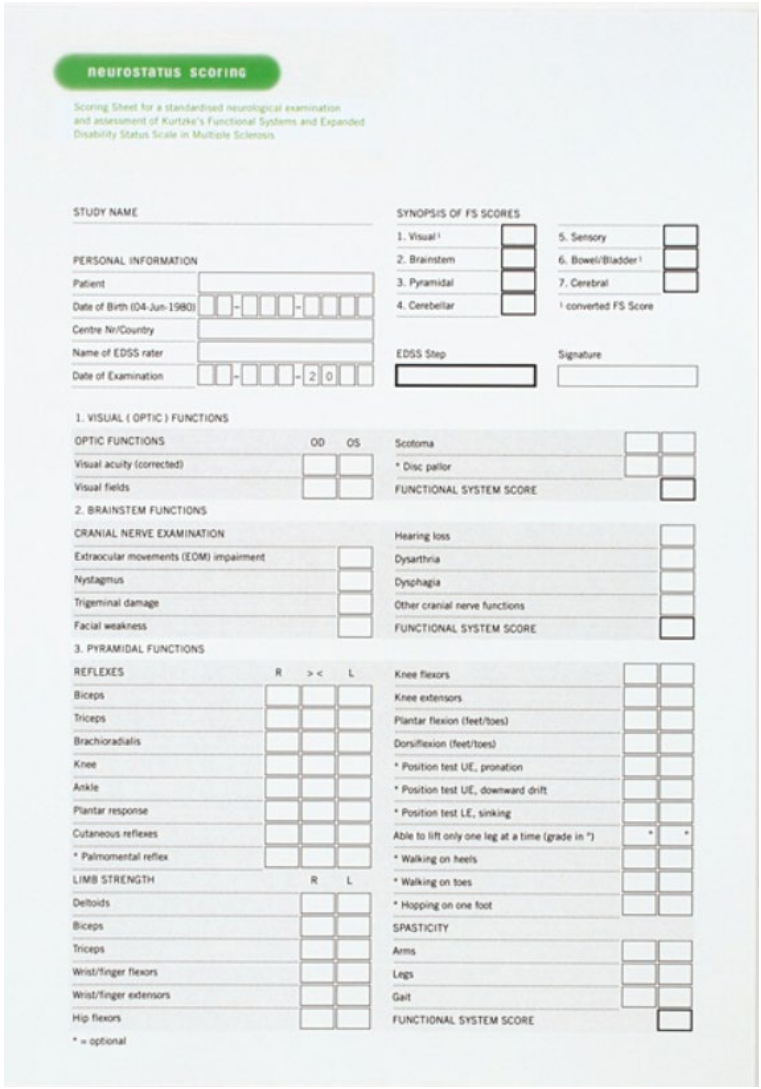
- Multiple Sclerosis Functional Composite
- Mesure clinique multidimensionnelle
- 9HPT
- 25-foot timed walking test
- Paced Auditory Serial Adition Test (PASAT)

EDSS



Barts and The London School of Medicine and Dentistry (2013)

EDSS



neurostatus scoring

Scoring Sheet for a standardised neurological examination and assessment of Kurtzke's Functional Systems and Expanded Disability Status Scale in Multiple Sclerosis

STUDY NAME

PERSONAL INFORMATION

Patient

Date of Birth (04-Jun-1980)

Centre Nr/Country

Name of EDSS rater

Date of Examination

SYNOPSIS OF FS SCORES

1. Visual[1]		5. Sensory	
2. Brainstem		6. Bowel/Bladder[1]	
3. Pyramidal		7. Cerebral	
4. Cerebellar		[1] converted FS Score	

EDSS Step

Signature

1. VISUAL (OPTIC) FUNCTIONS

OPTIC FUNCTIONS	OD	OS
Visual acuity (corrected)		
Visual fields		

2. BRAINSTEM FUNCTIONS

CRANIAL NERVE EXAMINATION	
Extraocular movements (EOM) impairment	
Nystagmus	
Trigeminal damage	
Facial weakness	

3. PYRAMIDAL FUNCTIONS

REFLEXES	R	><	L
Biceps			
Triceps			
Brachioradialis			
Knee			
Ankle			
Plantar response			
Cutaneous reflexes			
* Palmomental reflex			

LIMB STRENGTH	R	L
Deltoids		
Biceps		
Triceps		
Wrist/finger flexors		
Wrist/finger extensors		
Hip flexors		

* = optional

Scotoma	
* Disc pallor	
FUNCTIONAL SYSTEM SCORE	
Hearing loss	
Dysarthria	
Dysphagia	
Other cranial nerve functions	
FUNCTIONAL SYSTEM SCORE	
Knee flexors	
Knee extensors	
Plantar flexion (feet/toes)	
Dorsiflexion (feet/toes)	
* Position test UE, pronation	
* Position test UE, downward drift	
* Position test LE, sinking	
Able to lift only one leg at a time (grade in °)	°
* Walking on heels	
* Walking on toes	
* Hopping on one foot	
SPASTICITY	
Arms	
Legs	
Gait	
FUNCTIONAL SYSTEM SCORE	

4. CEREBELLAR FUNCTIONS

CEREBELLAR EXAMINATION	R	L
Head tremor		
Truncal ataxia		
Tremor/dysmetria UE		
Tremor/dysmetria LE		

Rapid alternating movements UE impairment
Rapid alternating movements LE impairment
Tandem walking
Gait ataxia
Romberg test
Other, e. g. rebound
FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

5. SENSORY FUNCTIONS

SENSORY EXAMINATION	R	L
Superficial sensation UE		
Superficial sensation trunk		
Superficial sensation LE		
Vibration sense UE		
Vibration sense LE		

Position sense UE
Position sense LE
* Lhermitte's sign
* Paraesthesiae UE
* Paraesthesiae trunk
* Paraesthesiae LE
FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

6. BOWEL/ BLADDER FUNCTIONS

Urinary hesitancy/retention
Urinary urgency/incontinence
Bladder catheterisation

Bowel dysfunction
* Sexual dysfunction
FUNCTIONAL SYSTEM SCORE [1] →

7. CEREBRAL FUNCTIONS

MENTAL STATUS EXAMINATION
° Depression
° Euphoria

Decrease in mentation
* Fatigue
FUNCTIONAL SYSTEM SCORE

AMBULATION

Distance reported by patient (in meters)	
Time reported by patient (in minutes)	

Assistance	
Distance measured (in meters)	
AMBULATION SCORE	

SPECIMEN

* = optional part of the examination
[1] = converted FS Score
° Depression and Euphoria are not taken into consideration for FS and EDSS calculation.
* Because fatigue is difficult to evaluate objectively, in some studies it does not contribute to the Cerebral FS score or EDSS step. Please adhere to the study's specific instructions.

UE = upper extremities
LE = lower extremities

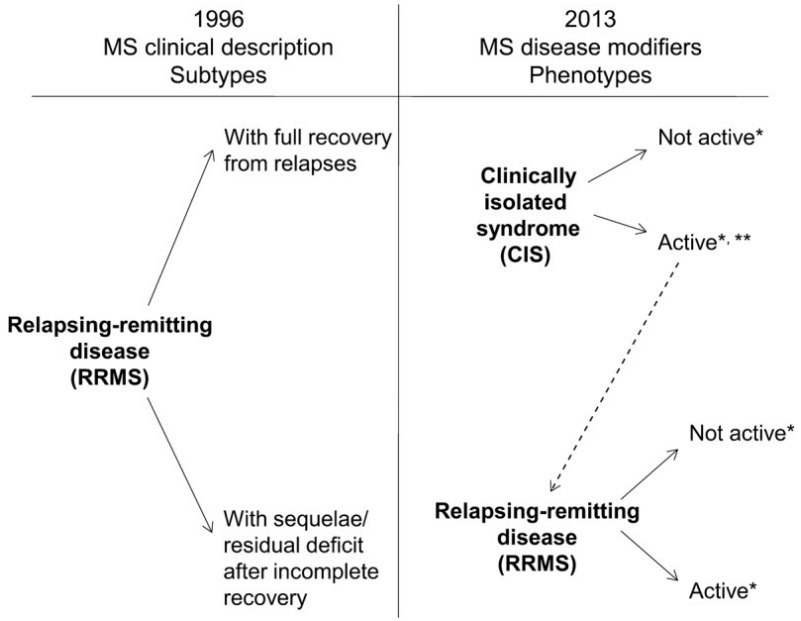
Standardised Neurological Examination and Assessment of Kurtzke's Functional Systems and Expanded Disability Status Scale
Slightly modified from J.F. Kurtzke, Neurology 1983:33,1444-52
©2011 Ludwig Kappos, MD, Neurology, University Hospital Basel, 4031 Basel, Switzerland; Version 04/10.2

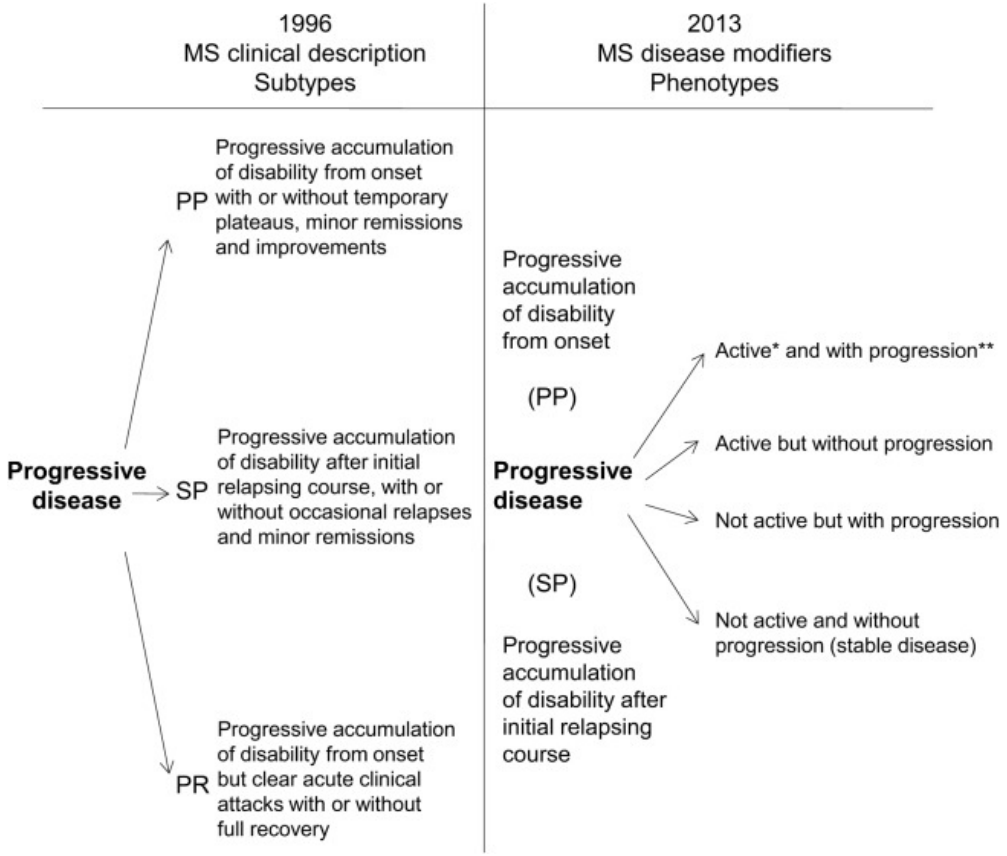
FORMES

Les formes de SEP

Type	Caractéristiques	Fréquence
Poussées-rémission ou récurrente-rémittente (RR)	Poussées clairement définies suivies par une récupération des fonctions plus ou moins complète. Pas de progression entre les poussées.	85%
Secondaire progressive (SP)	Début d'évolution en poussée-rémission suivi d'une progression avec ou sans poussées occasionnelles ou plateau au niveau des fonctions. Progression de la maladie dans le temps.	50% RR évoluent en SP 15 ans après diagnostic
Primaire progressive (PP)	Péjoration graduelle mais continuelle dans le temps, quelques fluctuations, mais pas de poussées distinctes.	10%
Syndrome clinique isolé (SCI)	Première présentation de la maladie. Caractéristiques de la SEP, mais ne remplit pas les critères.	5%

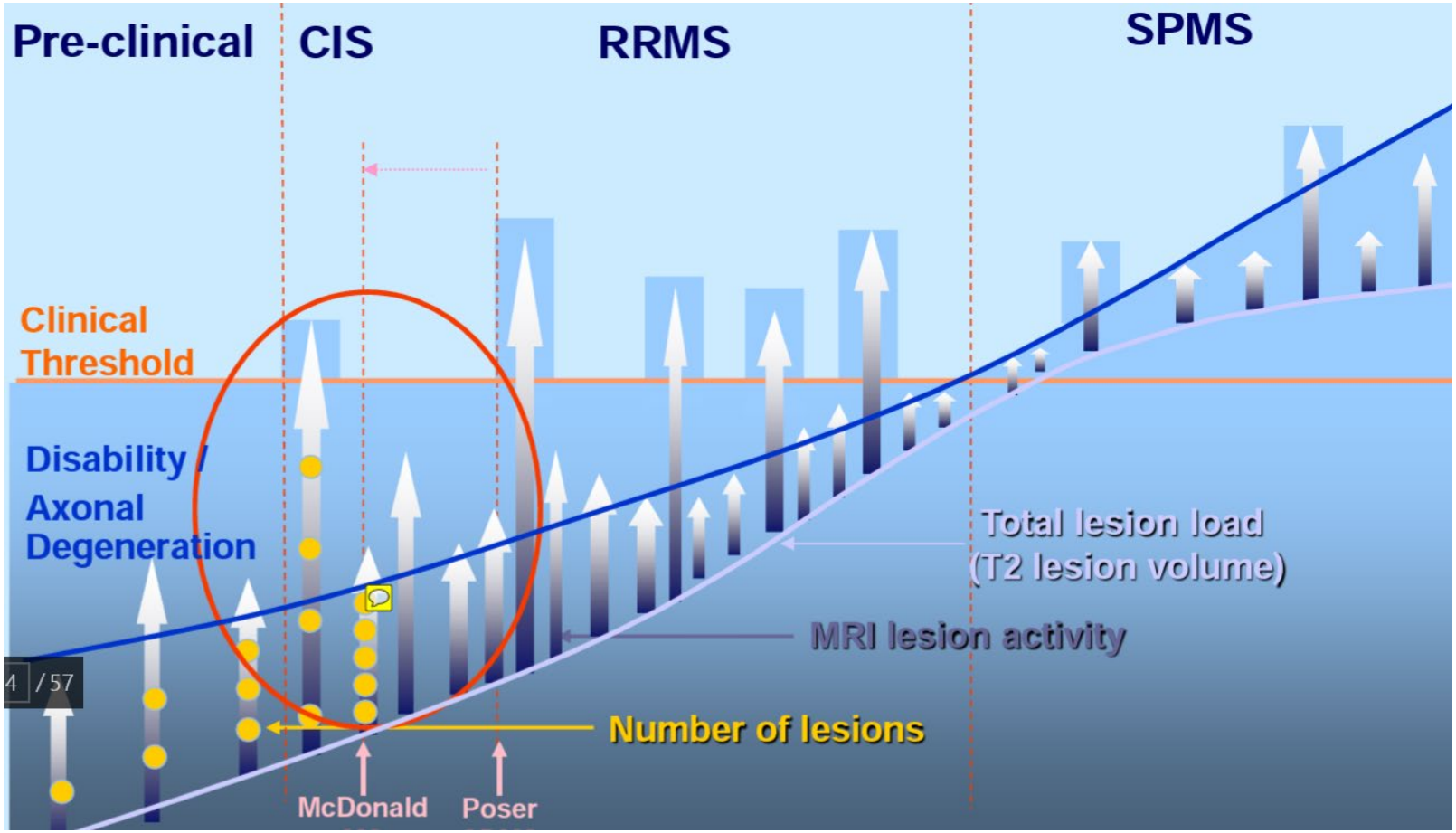
Les formes de SEP





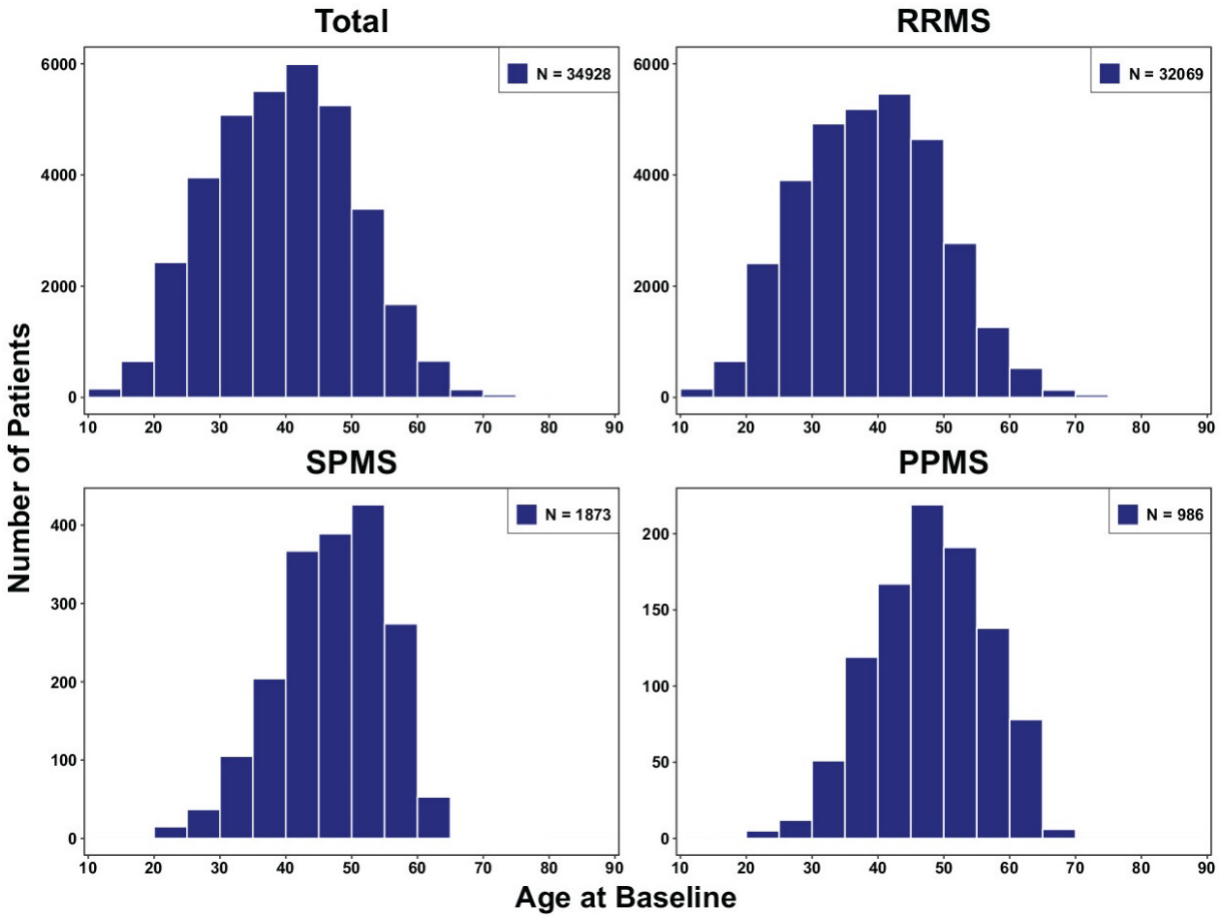
Lublin et al. (2014)

Classification phénotypique



Radue (2014)

Répartition selon les âges



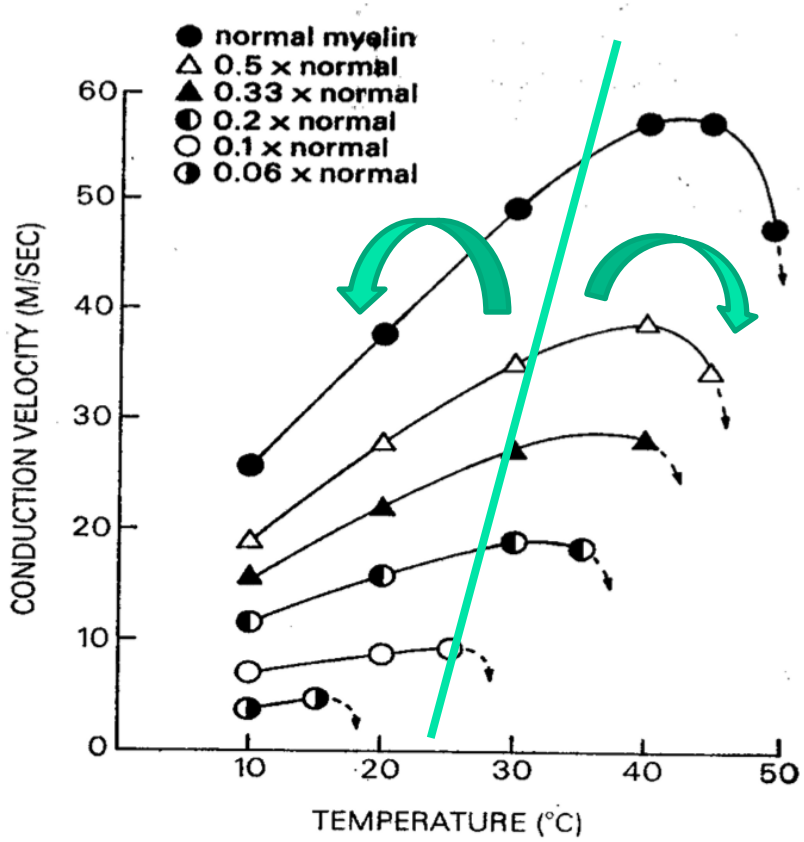
MS: multiple sclerosis; PPMS: primary progressive MS; RRMS: relapsing–remitting MS; SPMS: secondary progressive MS.

Dahlke et al. (2021)

Définition de la poussée

- ✓ Apparition de nouveaux symptômes, réactivation ou péjoration de symptômes précédemment connus
- ✓ Apparition ou changement durant au moins 24 heures
- ✓ Distants de 30 jours de la dernière poussée
- ✓ Ne résultant pas d'une augmentation de la température corporelle ou d'une infection

Phénomène d'Uhthoff



Schauf & Davis (1974)

TRAITEMENT MÉDICAL

Traitement de la poussée
Traitement de fond
Traitement des symptômes

Traitement de la poussée

Inflammation et œdème SNC

OU

Haute dose de stéroïdes intraveineux Méthylprednisolone 3-5 jours

Haute dose de stéroïdes oraux

Si échec

Plasmaphérèse

Traitements de fond

	SCI	SEP-RR	SEP-SP	SEP-PP
Traitement par injection	Avonex® Betaferon® Rebif®	Avonex® Betaferon® * Copaxone® Kesimpta® Plegridy® Rebif® Tysabri™	Betaferon®	
Traitement oral		* Aubagio® * Gilenya® Mavenclad® Ponvory® Tecfidera® Vumerity™ Zeposia®	Mayzent®	
Traitement par perfusion		Lemtrada® Ocrevus® Tysabri™	Novantron®	Ocrevus®

Abréviations

SCI syndrome clinique isolé

SEP-RR sclérose en plaques récurrente/rémittente (rémittente = avec atténuation momentanée)

SEP-SP sclérose en plaques secondaire progressive

SEP-PP sclérose en plaques primaire progressive

Remarques

- Les médicaments sont classés par ordre alphabétique.
- Vous trouverez plus de détails sur les conditions d'autorisation des différents médicaments mentionnés ci-dessus dans leur notice d'information.
- * Des médicaments successeurs sont disponibles (génériques ou biosimilaires).

Société suisse de sclérose en plaques, INFO-SEP «Traitement de la SEP», 2024

Traitements de fond

Platform : interferon beta, glatiramer acetate



- Interferon-β – 1a (Avonex®) injection intramusculaire 1x/sem
- Interferon-β – 1a (Rebif®) injection sous-cutanée 3x/sem
- Interferon-β (Betaferon®) injection sous-cutanée 1x/2j
- Peginterferon bêta-1a (Plegridy®) injection sous-cutanée 1x/14j
- Acétate de glatiramère (Copaxone®, Glatiramyl®) injection sous-cutanée 1x/j à même heure

Orals : dimethyl fumarate, fingolimod, siponimod, teriflunomide



- Diméthylfumarate (Tecfidera®) 1 gélule/2x/jour
- Teriflunomide (Aubagio®) 1 comprimé/jour
- Fingolimod (Gilenya®) 1 capsule/jour

High efficacy monoclonal antibody therapies: alemtuzumab, natalizumab, ocrelizumab, rituximab

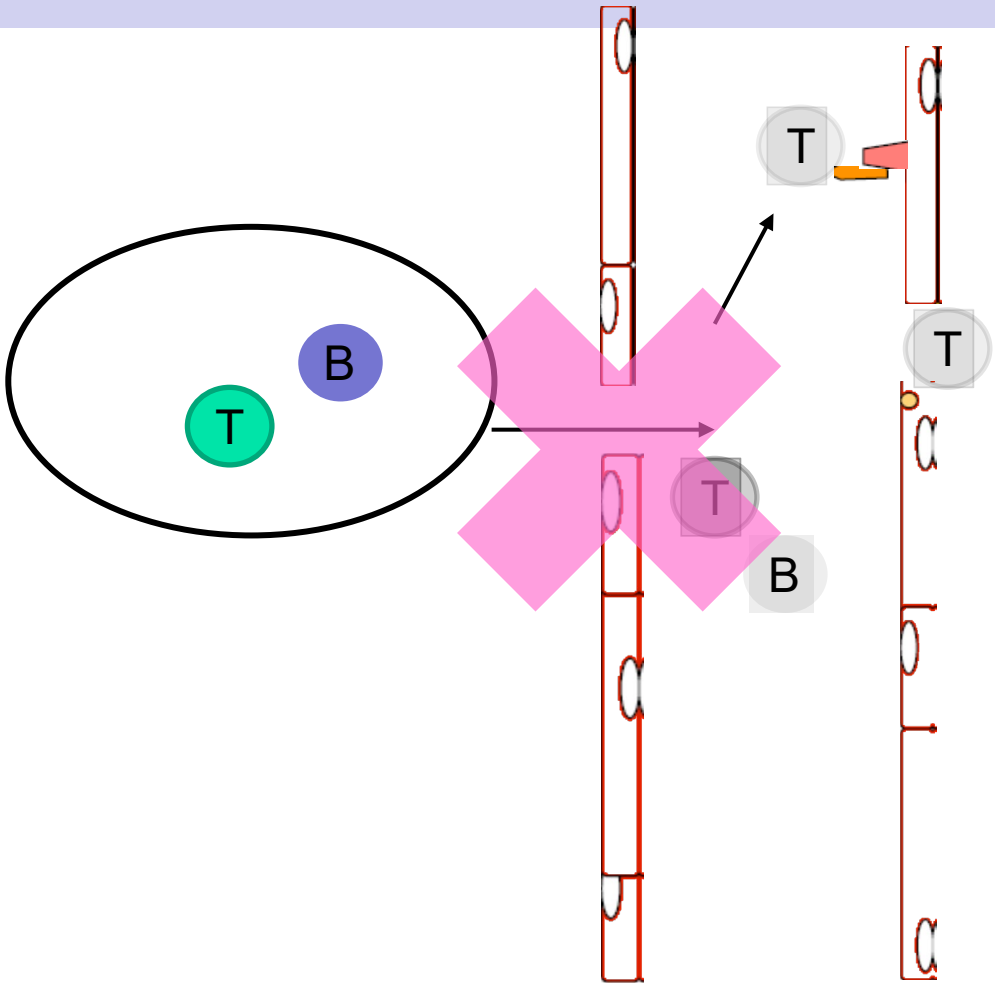


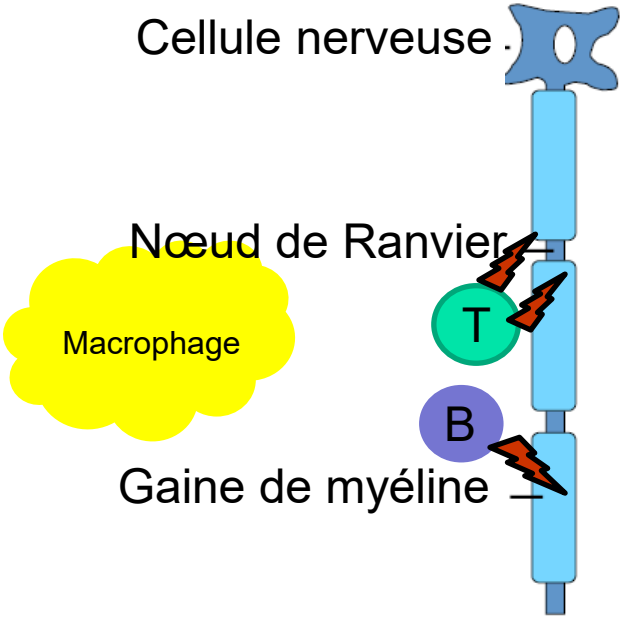
- Alemtuzumab (Lemtrada®) 5 perf/j/5j ; un an plus tard : 3 perf/j/3
- Natalizumab (Tysabri®) perfusion intraveineuse pdt 1-2 h, 1x/mois
- Ocreliuzumab (Ocrevus®) perf à 0, 2 sem, 6 mois, puis 1x/6 mois (aussi en injection sous-cut)

Traitement de fond - Fingolimod

(Gilenya®)

Gangl. Lymph. **Vaisseau sanguin** **Inflammation**

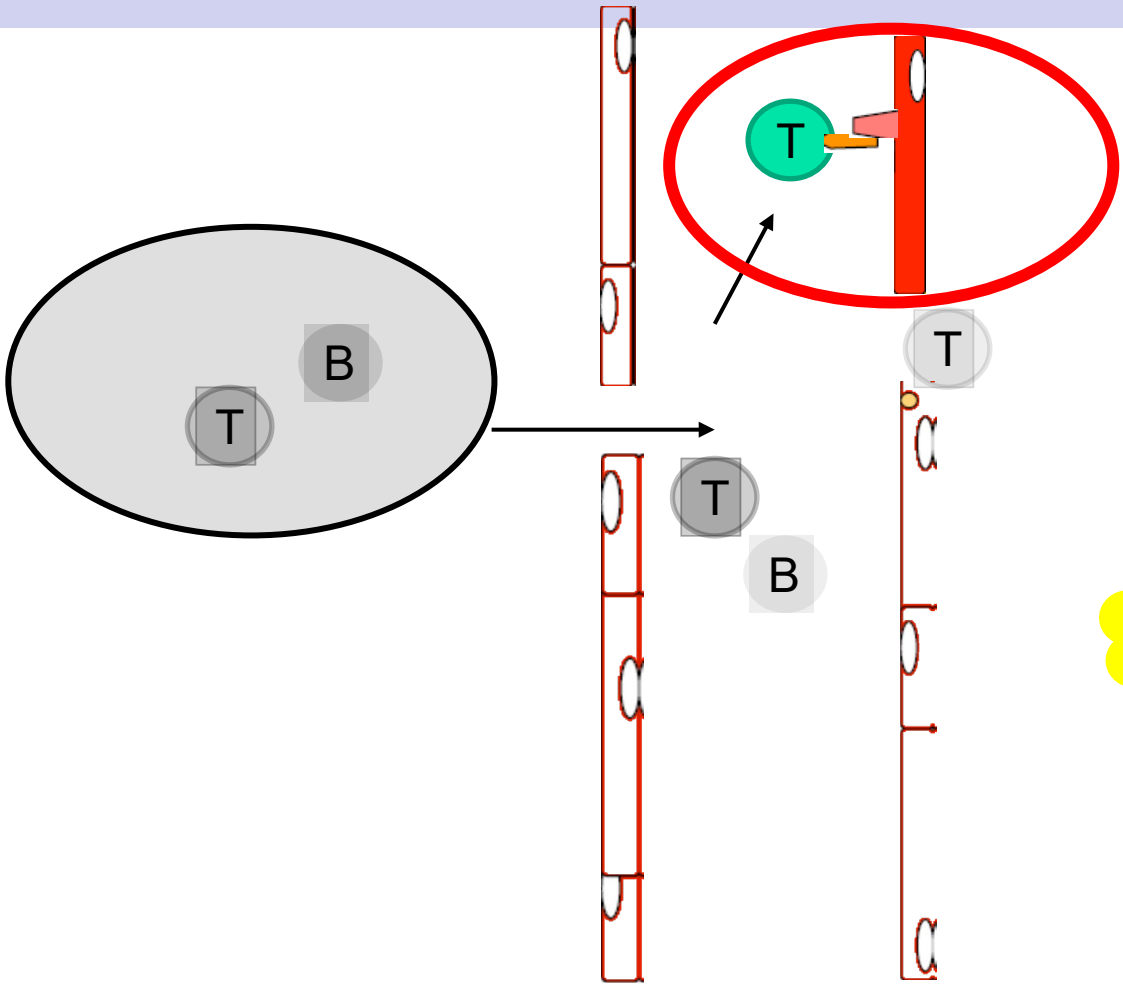


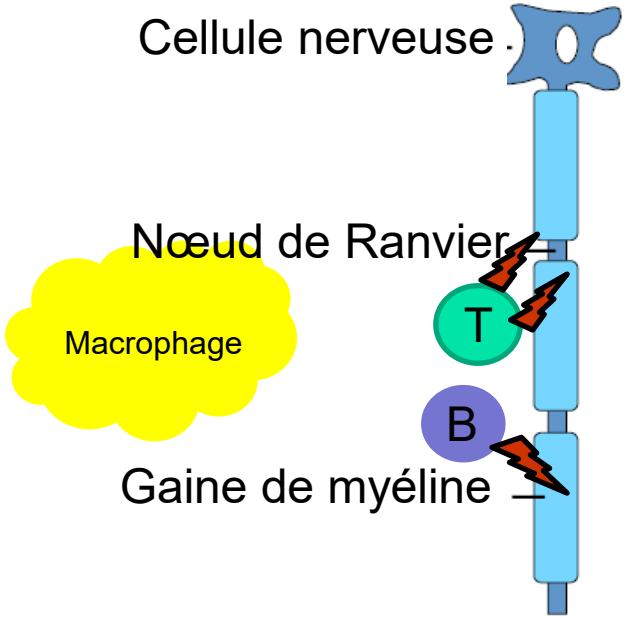


Traitement de fond - Natalizumab

(Tysabri®)

Gangl. Lymph. **Vaisseau sanguin** **Inflammation**





Traitements de fon

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)



Orals : dimethyl fumarate, fingolimo
teriflunomide

- Diméthylfumarate (Tecfidera®) 1 gélule/2x/jour
- Teriflunomide (Aubagio®) 1 comprimé/jour
- Fingolimod (Gilenya®) 1 capsule/jour

High efficacy monoclonal antibody therapies:
alemtuzumab, natalizumab, ocrelizumab, rituximab

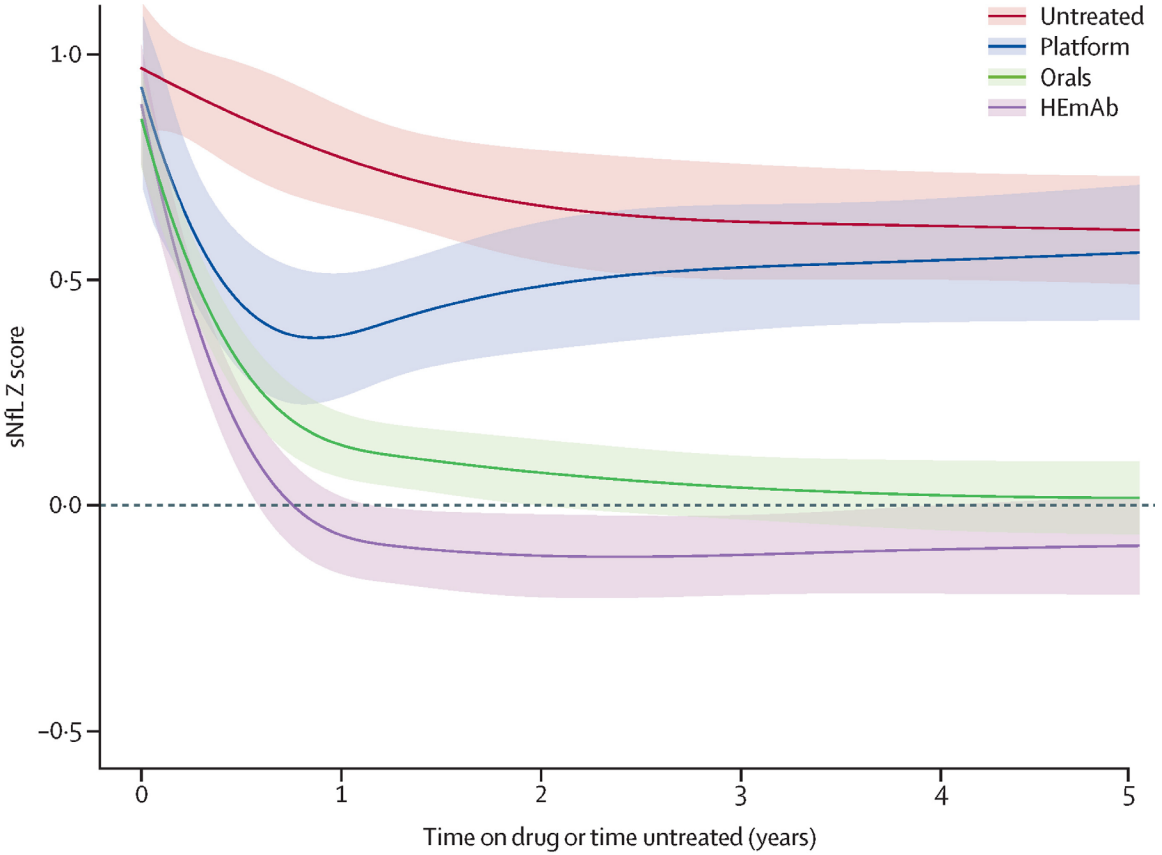


- Alemtuzumab (Lemtrada®) 5 perf/j/5j ; un an plus tard : 3 perf/j/3
- Natalizumab (Tysabri®) perfusion intraveineuse pdt 1-2 h, 1x/mois
- Ocreliuzumab (Ocrevus®) perf à 0, 2 sem, 6 mois, puis 1x/6 mois (aussi en injection sous-cut)

Traitement de fond

Moins de souffrance axonale si traitement rapide et fort

(sNfL)
Serum neurofilament light chain



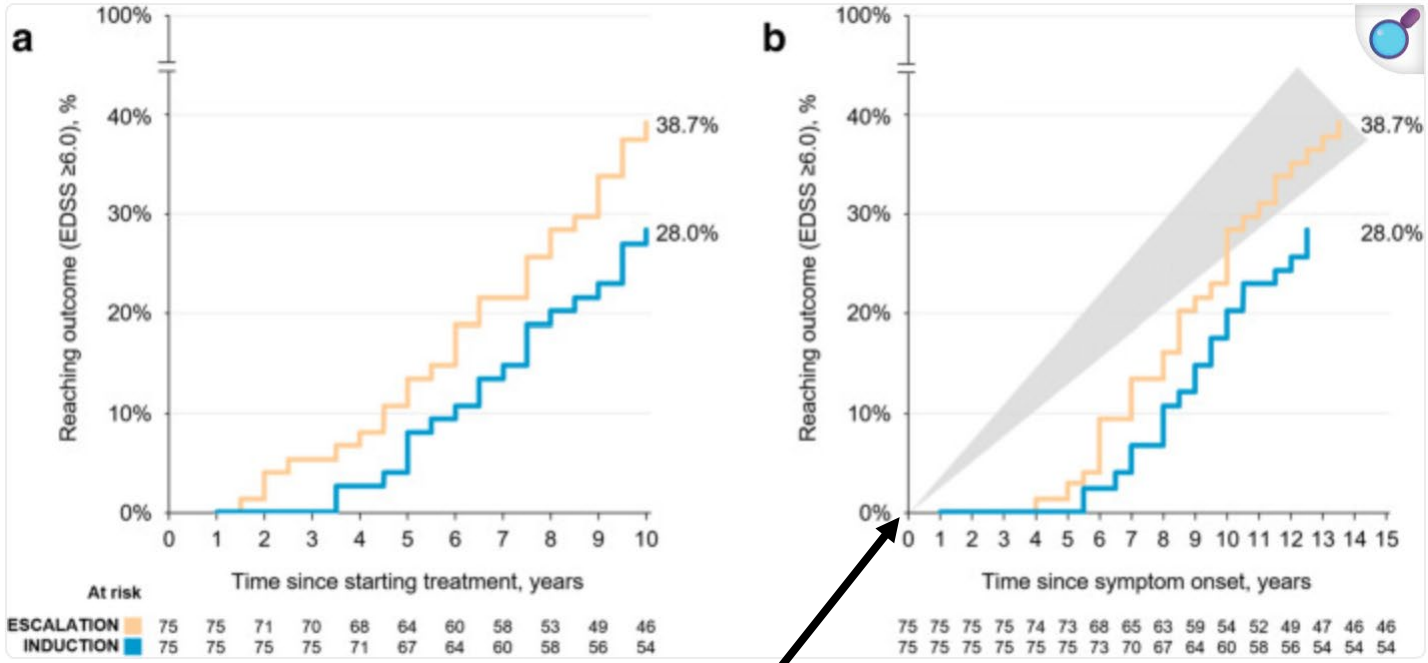
4 catégories

Number of samples					
Untreated	375	163	101	76	66
Platform	170	115	92	57	48
Orals	804	785	611	490	358
HEmAb	561	422	292	161	153

Benkert et al. (2022)

Traitements de fond

Stratégie d'escalade ou d'induction ?



La zone grise indique le temps médian estimé depuis l'apparition des symptômes jusqu'à un score EDSS ≥ 6,0 dans les études d'histoire naturelle allant de 14 à 20 ans

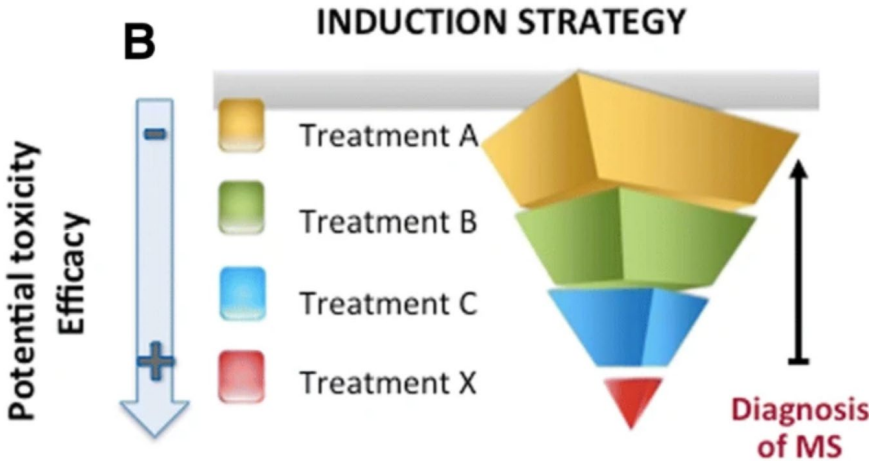
Prosperini et al., 2020

Traitements de fond



La thérapie d'escalade consiste à commencer rapidement l'administration des DMD de première intention. Si les DMD de première ligne sont inefficaces ou partiellement efficaces, le traitement en cours passe à des médicaments de deuxième ligne.

DMD: Disease-Modifying Drugs

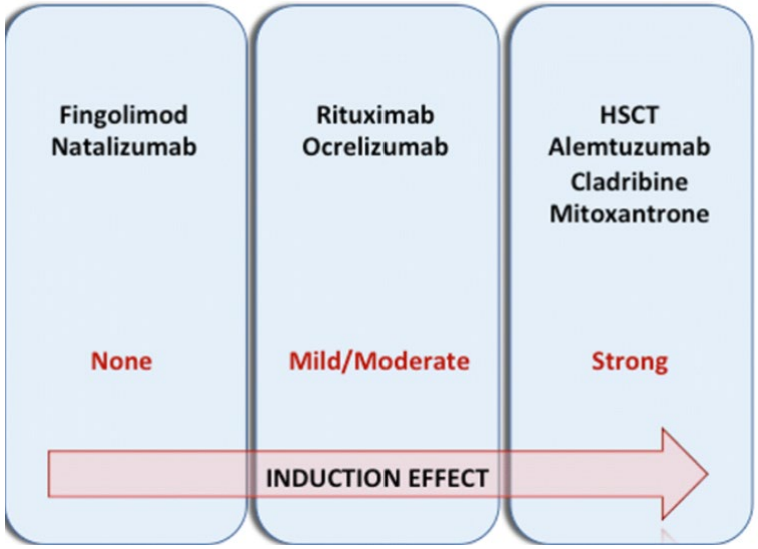


Le traitement d'induction repose sur l'utilisation précoce de médicaments immunosuppresseurs, suivie d'un traitement d'entretien à long terme, généralement à l'aide d'agents immunomodulateurs.

Ruggieri et al., 2018

Traitements de fond –

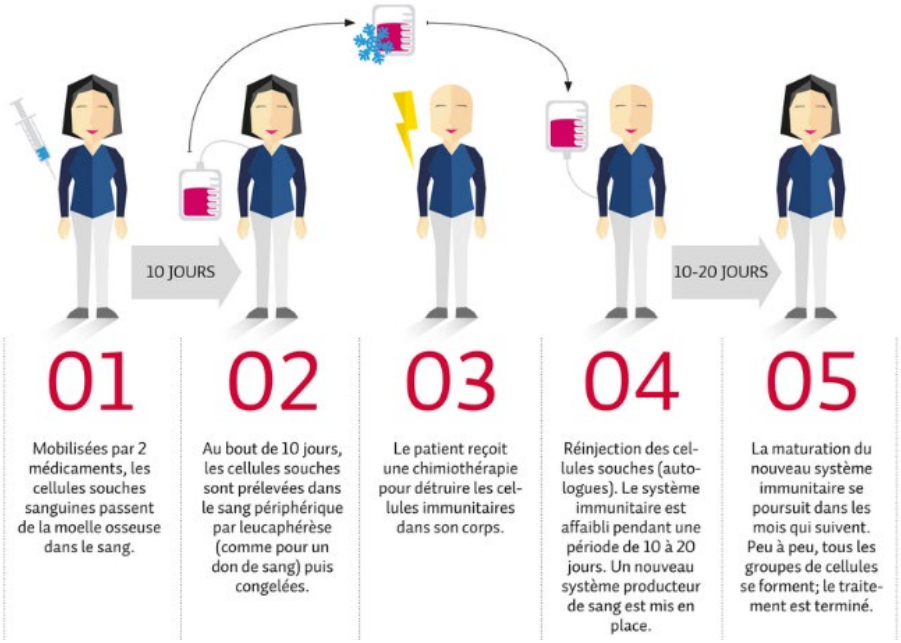
Exemple d'induction

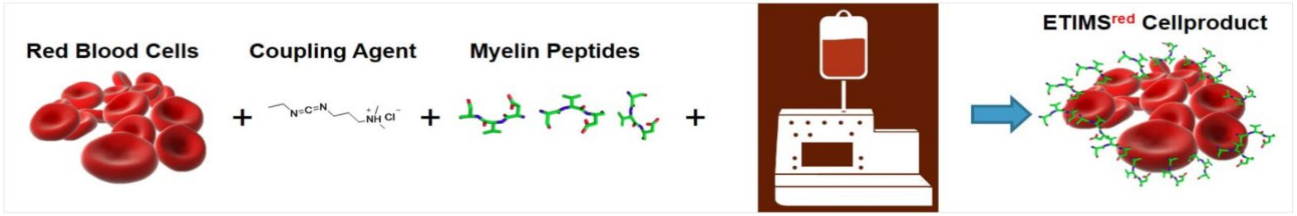


Ruggieri et al., 2018

Traitement de fond –

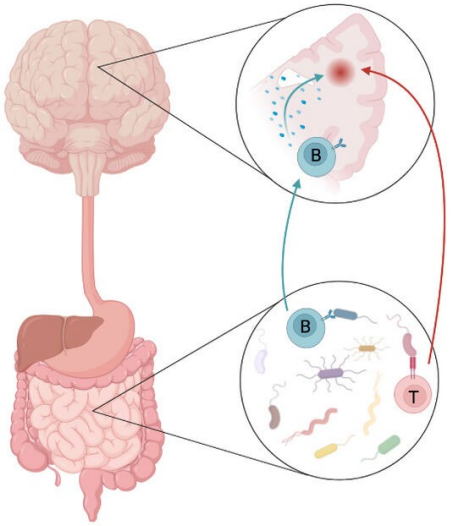
Transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues (TCSHA)

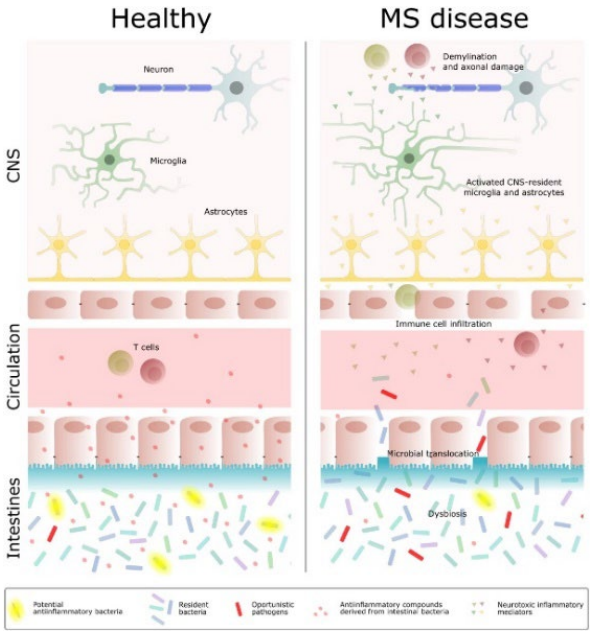




http://nims-zh.ch/etimsred.html

Le microbiote intestinale





Mirza et al. (2017)

- Microbiome
  - *Akkermansia muciniphila*
- Régimes
  - *Méditerranéen*
  - *Jeune intermittent*
  - *Cétogène*

- *Vitamine D*
- *Biotine*
- *Thé vert*
- *Acides gras*
- *Oméga 3*
- *Probiotiques*

Traitement des symptômes

Indications	Classes pharmacologiques	Exemples
Traitements symptomatiques		
Fatigue	Agonistes dopaminergiques	Amantadine (*Mantadix*)
	Psychostimulants	Modafinil (*Modiodal*)
	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	Fluoxétine (*Prozac*), Sertraline (*Zoloft*)
Douleurs	Antiépileptiques	Carbamazépine (*Tégrétol*), Gabapentine (*Neurontin*), Lamotrigine (*Lamictal*), Prégabaline (*Lyrica*)
	Antidépresseurs imipraminiques	Clomipramine (*Anafranil*), Imipramine (*Tofranil*), Amitriptyline (*Laroxyl*)
	Neuroleptiques	Tiapride (*Tiapridal*)
	Morphiniques	
Tremblements et mouvements anormaux	Antiépileptiques	Clonazépam (*Rivotril*), Primidone (*Mysoline*)
	Bêtabloquant	Propranolol (*Avlocardyl*)
Troubles de la marche		Fampridine (*Fampyra*)
Spasticité	Antispastiques	Baclofène (*Lioresal*), Dantrolène (*Dantrium*)
	Antiépileptiques	Gabapentine (*Neurontin*), Diazépam (*Valium*)
	Myorelaxants	Tizanidine (*Sirdalud*)
	Toxines botuliniques	*Botox, Dysport*

Indications	Classes pharmacologiques	Exemples
Traitements symptomatiques		
Troubles vésico-sphinctériens	Antispasmodiques anticholinergiques	Chlorure de trospium (*Ceris*), Oxybutynine (*Ditropan*), Solifénacine (*Vesicare*)
	Alpha-1-bloquants	Alfuzosine (*Xatral LP*), Tamsulosine (*Omix, Josir, Omix, Omexel, Mecir*)
	Toxines botuliniques	*Botox, Dysport*
Troubles de l'érection	Inhibiteurs de la phosphodiestérase 5	Sildénafil (*Viagra*), Tadalafil (*Cialis*), Vardenafil (*Levitra*)
	Analogue de la prostaglandines E1	Alprostadil (*Caverject, Edex*)
Dépression	Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (*Anafranil*), Amitriptyline (*Laroxyl*)
	IMAO	Moclobémide (*Moclamine*)
	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine	Fluoxétine (*Prozac*), Sertraline (*Zoloft*)
Troubles psychiatriques (Symptômes de pleurs et rires)	Antidépresseurs imipraminiques	Clomipramine (*Anafranil*) Amitriptiline (*Laroxyl*)

Bonvin et al. (2017)

Liste des références bibliographiques

- Ascherio A & Munger, KL (2010) Epstein-barr virus infection and multiple sclerosis: a review. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 5(3), 271-277. doi: 10.1007/s11481-010-9201-3.
- Beer, S. (communication personnelle [présentation PP]), *Symptom-Management und multidisziplinäre Rehabilitation*, 28.08.2014
- Bayer (2013) *Faits & chiffres relatifs à la sclérose en plaques (SEP). Repéré à* http://www.ms-diagnose.ch/fr/comprendre-la-sep/faits-chiffres/index.php
- Benkert, P., Meier, S., Schaedelin, S., Manouchehrinia, A., Yaldizli, Ö., Maceski, A., Oechtering, J., Achtnichts, L., Conen, D., Derfuss, T., Lalive, P. H., Mueller, C., Müller, S., Naegelin, Y., Oksenberg, J. R., Pot, C., Salmen, A., Willemse, E., Kockum, I., … Zecca, C. (2022). Serum neurofilament light chain for individual prognostication of disease activity in people with multiple sclerosis: A retrospective modelling and validation study. The Lancet Neurology, 21(3), 246–257. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00009-6
- Blaschke, S. J., Ellenberger, D., Flachenecker, P., Hellwig, K., Paul, F., Pöhlau, D., ... & Warnke, C. (2022). Time to diagnosis in multiple sclerosis: Epidemiological data from the German Multiple Sclerosis Registry. Multiple Sclerosis Journal, 28(6), 865-871.
- Bjornevik, K., Cortese, M., Healy, B. C., Kuhle, J., Mina, M. J., Leng, Y., Elledge, S. J., Niebuhr, D. W., Scher, A. I., Munger, K. L., & Ascherio, A. (2022). Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science, 375(6578), 296-301. https://doi.org/10.1126/science.abj8222
- Bonvin, A., Burgos Leon, C., Vukusic, S., & Aulagner, G. (2017). Traitement de la sclérose en plaques. In Medicine Key: Vol. Chapitre 39. https://clemedicine.com/39-traitement-de-la-sclerose-en-plaques/
- Cameron, M, Finlayson, M. & Kesselring, J. (2017*) Multiple Sclerosis Basics*, Multiple Sclerosis Rehabilitation: From Impairment to Participation. Boca Raton: CRC Press

- Cavenaghi, V. B., Dobrianskyj, F. M., Olival, G. S. D., Carneiro, R. P. C. D., & Tilbery, C. P. (2017). Characterization of the first symptoms of multiple sclerosis in a Brazilian center: cross-sectional study. Sao Paulo Medical Journal, 135, 222-225.
- Compston, A, Coles, A (2008) Multiple Sclerosis. *The Lancet*, 372(9648),1502-1517. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
- Dahlke, F., Arnold, D. L., Aarden, P., Ganjgahi, H., Häring, D. A., Čuklina, J., Nichols, T. E., Gardiner, S., Bermel, R., & Wiendl, H. (2021). Characterisation of MS phenotypes across the age span using a novel data set integrating 34 clinical trials (NO.MS cohort) : Age is a key contributor to presentation. Multiple Sclerosis Journal, 1352458520988637. https://doi.org/10.1177/1352458520988637
- Farez MF & Correale J (2011) Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis**.** *Journal of Neurology***.** 258(7), 1197-1206. doi: 10.1007/s00415-011-5984-2.
- Friese, M.A, Schattling, B, Fugger, L. (2014) Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*.10,4, 225-238. doi: 10.1038/nrneurol.2014.37
- Hapfelmeier, A., Gasperi, C., Donnachie, E., & Hemmer, B. (2019). A large case-control study on vaccination as risk factor for multiple sclerosis. Neurology, 93(9), e908-e916. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008012
- Handel, A.E., Giovannoni, G, Ebers, GC, Ramagopalan, SV (2010) Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology,* 6(3),156-166. doi:10.1038/nrneurol.2010.1
- Handel, A.E., Williamson, A.J., Disanto, G., Dobson, R., Giovannoni, G., Ramagopalan, S.V. (2011) Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. PLoS One. 13, 6(1):e16149. doi: 10.1371/journal.pone.0016149
- Knowles, S., Middleton, R., Cooze, B., Farkas, I., Leung, Y. Y., Allen, K., Winslade, M., Owen, D. R. J., Magliozzi, R., Reynolds, R., Neal, J. W., Pearson, O., Nicholas, R., Pickrell, W. O., Howell, O. W., & Group, the U. M. R. R. (2024). Comparing the Pathology, Clinical, and Demographic Characteristics of Younger and Older-Onset Multiple Sclerosis. Annals of Neurology, 95(3), 471–486. https://doi.org/10.1002/ana.26843

- Le Houézec, D. (2014) *Evolution of multiple sclerosis in France since the beginning of hepatitis B vaccination.* Immunologic Research. 60, 2-3, 219–225.
- Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., Bebo, B., Calabresi, P. A., Clanet, M., Comi, G., Fox, R. J., Freedman, M. S., Goodman, A. D., Inglese, M., Kappos, L., … Polman, C. H. (2014). Defining the clinical course of multiple sclerosis : The 2013 revisions. Neurology, 83(3), 278-286. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560
- Montalban, X., Hauser, S. L., Kappos, L., Arnold, D. L., et al. (2017) *ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis.* The New England Journal of Medicine, 376(3), 209–220.
- Mehling, M. (communication personnelle [présentation PP]), *Epidemiologie und Pathogenese der Multiplen Sklerose*, 28.08.2014. doi:10.1001/jama.296.23.2832
- Mirza, A., & Mao-Draayer, Y. (2017). The gut microbiome and microbial translocation in multiple sclerosis. Clinical Immunology, 183, 213-224. https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.03.001
- Munger, K, Lynn IL, Bruce, WH, Noel, SH, Ascherio, A. (2006) Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *Journal of the American Medical Association*. 296(23), 2832-2838. Nicoletti, C. G., Monteleone, F., Marfia, G. A., Usiello, A., Buttari, F., Centonze, D., & Mori, F. (2019). Oral D-Aspartate enhances synaptic plasticity reserve in progressive multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal, 1352458519828294. https://doi.org/10.1177/1352458519828294
- Neuroimmunology, Blizard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry (2013), *A web-based method for tracking progression. Repéré à* http://multiple-sclerosis-research.blogspot.com/2013/07/a-web-based-method-for-tracking.html
- Olsson, T., Barcellos, L. & Alfredsson, L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* **13,** 25–36 (2017) https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.187

- Polman, C.H, Reingold, S.C, Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J.A, Filippi, M.,…Wolinsky, JS. (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Annals of Neurology.69, 2, 292-302. doi: 10.1002/ana.22366
- Pröbstel, A-K, (communication personnelle [présentation PP]), *Multiple Sklerose : Diagnosestellung & Patientenfälle*, 29.08.2014
- Prosperini, L., Mancinelli, C. R., Solaro, C. M., Nociti, V., Haggiag, S., Cordioli, C., De Giglio, L., De Rossi, N., Galgani, S., Rasia, S., Ruggieri, S., Tortorella, C., Capra, R., Mirabella, M., & Gasperini, C. (2020). Induction Versus Escalation in Multiple Sclerosis: A 10-Year Real World Study. Neurotherapeutics, 17(3), 994–1004. https://doi.org/10.1007/s13311-020-00847-0
- Radue, E.W, (communication personnelle [présentation PP]), *MRI in multiple sclerosis*, 28.08.2014
- Ramanujam, R., Hedström, A.K., Manouchehrinia, A., Alfredsson, L., Olsson, T., Bottai, M. & Hillert, J. (2015) Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *Journal of the American Medical Association Neurology.* 72(10),1117-1123.
- Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2019;15(5):287-300.
- Royal Queen Seeds (2015) *Medical Cannabis for treating Multiple Sclerosis or Muscle Spasms*. Repérér à http://www.royalqueenseeds.com/blog-do-people-suffering-from-multiple-sclerosis-or-muscle-spasms-benefit-from-using--n62
- Ruggieri, S., Pontecorvo, S., Tortorella, C., & Gasperini, C. (2018). Induction treatment strategy in multiple sclerosis: A review of past experiences and future perspectives. Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders, 3(1), 5. https://doi.org/10.1186/s40893-018-0037-7
- Steinlin Egli, R (2011) *Multiple Sklerose Verstehen und Behandeln*. Berlin: Springer.
- Société suisse de SEP (2022) *Traiter l'évolution de la SEP*, INFO-SEP. Repéré à https://www.multiplesklerose.ch/fr/propos-de-la-sep/traitement/traitement-de-levolution/
- Thacker, EL., Mirzaei, F. & Ascherio, A (2006) Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Annals of Neurology*, 59(3), 499-503.
- Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., … Cohen, J. A. (2018). Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*, *17*(2), 162-173