



# Les médecines complémentaires dans la prise en charge de la sclérose en plaques

Salwa Benbrahim

## ► To cite this version:

Salwa Benbrahim. Les médecines complémentaires dans la prise en charge de la sclérose en plaques. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01678218

**HAL Id: dumas-01678218**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01678218>**

Submitted on 9 Jan 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 18 décembre 2017

PAR

Madame **BENBRAHIM Salwa**

Née le 25 novembre 1990 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

# LES MEDECINES COMPLEMENTAIRES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES

JURY :

Président : Madame le Professeur **Evelyne OLLIVIER**

Membres : Monsieur le Professeur **Philippe PICCERELLE**  
Monsieur le Docteur **Philippe TEFFAHI**

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI  
M. Thierry AUGIER  
M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN  
Mme Dominique ARNOUX  
Mme Aurélie LEROYER  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET  
M. Michel DE MEO  
Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL  
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –  
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

**PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)**

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE  
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL  
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY  
Mme Catherine DEFOORT  
M. Alain NICOLAY  
Mme Estelle WOLFF  
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC  
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA  
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT  
Mme Caroline DUCROS  
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE  
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS  
M. Christophe CURTI  
Mme Julie BROGGI  
M. Nicolas PRIMAS  
M. Cédric SPITZ  
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS  
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER  
Mme Sok Siya BUN  
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET  
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE  
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

**AHU**

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

**ATER**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

<b>CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE</b>
--

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1<sup>er</sup> décembre 2015

## Remerciements

### **A Madame le Professeur Evelyne OLLIVIER,**

Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury, j'en suis très honorée. Vous m'avez accompagnée et soutenue durant la rédaction de cette thèse, je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée.

### **A Monsieur le Professeur Philippe PICCERELLE,**

Je vous exprime ma gratitude pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et avoir pu vous rendre disponible. Je vous remercie de m'avoir fait cet honneur.

### **A Monsieur le Docteur Nasser TEFFAHI,**

Je te remercie pour m'avoir accordé ta confiance en m'accueillant au sein de ton officine dès ma sortie de la fac. Tu m'as offert l'opportunité d'évoluer dans un environnement de travail qui me plait beaucoup. Merci pour ta sympathie et ton envie de partager avec nous tes connaissances remarquables à chaque fois que tu en as l'occasion. Je suis bien consciente de la chance que j'ai eu d'apprendre à tes côtés et j'en suis reconnaissante. Je suis honorée de sceller mes belles années d'études en ta présence.

### **A ma maman,**

Mama, à mes yeux tu es la plus exceptionnelle des mamans et je remercie Dieu chaque jour de t'avoir. Je ne cesserai jamais de te remercier pour le dévouement que tu as porté à ton rôle de mère. Malgré les épreuves difficiles que tu as traversé dans la vie, tu n'as jamais cessé d'être un pilier pour moi et mes frères. Tu es un exemple de force et de courage, tu me rends si fière de toi. Tu m'as toujours soutenue dans les épreuves, l'amour que tu me portes est ma plus grande force. Cette thèse tant attendue, je te la dédie, car c'est grâce à toi que j'en suis là aujourd'hui. Tu m'as transmis les valeurs de la vie qui m'ont permis de devenir une femme accomplie. Je t'aime plus que tout au monde, tu es pour toujours la première dans mon cœur.

### **A mon papa,**

Mon cher papa, même si tu n'es plus physiquement parmi nous, tu es chaque jour dans mon cœur. J'espère que tu es fier de moi de là où tu es, comme tu l'as toujours été depuis que je suis toute petite. Je t'aime papa.

### **A mes chers grands frères,**

**Sami**, pour avoir vu dans tes yeux la fierté que tu avais quand j'ai réussi mon concours, je sais combien tu aurais été fier de moi aujourd'hui... Je t'aime mon frère.

**Wajdi** et **Hamdi**, vous êtes mes fiertés, les premiers hommes de ma vie. Dieu m'a enlevé un papa, mais m'en a offert deux autres en échange. Je sais que quoi qu'il arrive je pourrai toujours compter sur vous. Même si on n'est pas du genre à se le dire tous les jours, vous savez à quel point je vous aime mes frères.

### **A mes belles sœurs,**

**Faïza** et **Céline**, mes frères n'auraient pas pu choisir de meilleures belles sœurs que vous. Moi qui pleurais quand j'étais petite de ne pas avoir de sœur, j'ai la chance maintenant de vous avoir. Je vous remercie pour tout l'amour que vous me portez.

### **A l'amour de ma vie,**

**Abdou** ma moitié, tu es arrivé dans ma vie comme le plus beau des cadeaux, je ne te remercierai jamais assez pour le soutien indéfectible que tu m'apportes au quotidien. Que Dieu te garde à mes côtés pour toute la vie et après, tu me rends si heureuse. Je me réjouis d'être en 2018, ça sera notre année... Je t'aime.

### **A mes nièces et mon neveu,**

Mes bébés d'amour vous faite de moi la tata la plus comblée de la terre et je ne vous remercierai jamais assez pour ça !!! Au passage j'espère qu'au moins un sera pharmacien pour assurer la relève...

### **A Hajer,**

Hajoura depuis que je suis toute petite j'ai reçu tout l'amour du monde de toi et toute la famille Maghrebi, aussi loin que je me souviens, j'ai toujours été la petite Wawa bien gâtée par tous, et ça je ne l'oublierai jamais. Je vous ai toujours porté très fort dans mon

cœur et je continuerai à le faire. Tu es ma grande sœur adorée et j'en suis fière. Depuis le départ de ma très chère tata Naïma rien ne sera pareil, mais j'espère que ça nous permettra de toujours et encore renforcer nos liens comme elle nous l'a toujours appris, car c'est elle qui nous a tous réunis jusqu'ici. Elle a veillé et veillera toujours sur nous j'en suis persuadée. Je te remercie pour tout, je t'aime très fort.

### **A mes chers amies alias sœurs,**

A **Hella**, mon partenaire depuis l'enfance, sans toi ma vie serait trop différente !! Je pense que si je devais décrire notre amitié unique à mes yeux, il me faudrait plus de page que la thèse en elle même... Tu as tout vécu avec moi, les pires et les meilleurs moments, tu es encore mieux que la sœur de sang que je n'ai pas eu. Tu es et resteras pour toujours une femme exceptionnelle à mes yeux. Merci d'avoir toujours (je dis bien TOUJOURS) été présente pour moi, merci pour tous les merveilleux moments qu'on a passé, les délires qu'on a partagés et ceux à venir. Je remercie également ta famille, les Kisma sont ma deuxième famille, mes sœurs **Wassila** et **Houda**, que Dieu vous protège tous.

A ma **Nadia**, sache que tu as été la plus belle rencontre de mes années pharma, un cadeau que je garde pour la vie ! Tu m'as toujours impressionnée par ton intelligence de la vie, ton ouverture d'esprit, ton humour, ta générosité, ta force et ton courage. Merci de m'avoir rassurée et encouragée au quotidien, avec les merveilleux conseils que tu sais me donner à chaque fois. Merci pour les bons délires inoubliables qu'on a partagé ensemble, on a toujours su se comprendre toi et moi. Merci de m'avoir suivie jusqu'à Menzel Temime et Dammarie-les-Lys en prenant tout les avions de la terre pour ça... Ma Nadia, notre amitié est exceptionnelle, et je souhaite qu'elle le reste à l'infini ! Maintenant qu'on a fini nos études, j'ai hâte de partager encore et encore avec toi de merveilleux moments. Je remercie également ta famille et ton double **Sonia**.

A **Sihem**, merci d'avoir remplis mon enfance de souvenirs inoubliables, on a tant partagé ensemble. Je suis fière de notre sincère amitié qui a été assez forte pour perdurer toutes ces années et celles à venir. Je remercie également la team Ould Amer que j'aime tant.

A **Manel**, ma meilleure rencontre du lycée Thiers, je suis très heureuse de t'avoir dans ma vie, je te remercie pour ton grand cœur et ta joie de vivre qui te rendent si attachante, et aussi pour la belle et précieuse amitié que l'on partage !

A **Linda**, merci pour ton énorme soutien et le temps que tu as passé à m'encourager pour travailler ma thèse, ne changez pas **Hada** et toi, vous êtes formidables !

A la **Pharma family** dont les membres se reconnaîtront, elle s'est certes dispersée depuis le temps, mais nous aura porté pendant une bonne partie de nos belles années d'études, en particulier la période du concours durant laquelle on s'est beaucoup soutenu. Merci à tous pour les merveilleux souvenirs que j'en garde.

**A toute l'équipe la pharmacie de la gare saint Charles,**

Un grand merci à **Morad, Anaïs et Sabine** (les sœurs Halliwell), **Caroline, Delphine, Gérard et Rabia** pour votre bonne humeur, votre soutien et la superbe ambiance de travail, je suis très fière de l'équipe que l'on forme. Merci aux filles pour tout ce que l'on partage au quotidien, le travail ne serait pas le même sans vous. Des belles amitiés sont nées dans cette pharmacie et j'espère qu'elles perdureront le plus longtemps possible !

**A Brigitte,**

Je vous remercie, **Raymond** et toi, pour votre disponibilité et pour la très précieuse aide lors de ma quête aux témoignages !!

Je remercie également le reste de ma famille, tata Saïda, tata Rawdha, tata Nawel, toutes mes tantes, tous mes oncles, tous mes cousins et toutes mes cousines d'amour pour la vie, ma belle famille (et famille aussi^^), particulièrement mon adorable belle mère tata Safia, ainsi que le reste de mes proches que je n'ai pas cité. Je vous aime tous très fort !

**« L'UNIVERSITÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION  
AUX OPINIONS ÉMISES DANS LES THÈSES. CES OPINIONS DOIVENT ÊTRE  
CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEURS AUTEURS. »**

## Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléinique

AG : Acide Gras

AGE : Acide Gras Essentiel

AGPI : Acides Gras Poly Insaturés

AGS : Acides Gras Saturés

AGT : Acides Gras Trans

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

ARSEP : Fondation de l'Aide pour la Recherche sur la Sclérose En Plaques

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CBD : Cannabidiol

CEM : Champs Electromagnétique

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

COMT : Cathécol-O-Méthyl Transferase

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

EAE : Encéphalomyélite Allergique Expérimentale

EBV : Epstein Barr Virus

ECG : Electrocardiogramme

EDSS : Expanded Disability Status Scale

EMA : Agence européenne des médicaments

EN : Echelle Numérique

EPS : Extrait de Plantes Standardisés

EVA : Echelle Visuelle Analogique

EVS : Echelle Verbale Simple

FDS : Fatigue Descriptive Scale

FIS : Fatigue Impact Scale

FSS : Fatigue Severity Scale

HAS : Haute Autorité de Santé

HE : Huile Essentielle  
HLA : Histocompatibility Leucocyte Antigen  
HMPC : Herbal Medicinal Product Commitee  
HMPC : Herbal Medicinal Products Commitee  
ICAM-1 : Intercellular Cell Adhesion Molecule-1  
IFN : Interféron  
Ig : Immunoglobuline  
IL : InterLeukine  
IMAO : Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique  
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien  
LEMP : Leuco-Encéphalopathie Multifocale Progressive  
MFM : Myofasciite à Macrophage  
MI : Mononucléose Infectieuse  
MTC : Médecine Traditionnelle Chinoise  
NFS : Numération Formule Sanguine  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PAC : ProAnthoCyanidines  
PBM : Protéine Basique Myélinique  
PEV : Potentiel Evoqué Visuel  
RAP : Réaction liée à la Perfusion  
REVAHB : Réseau Vaccin Hépatite B  
SEP : Sclérose En Plaques  
SEP-PP : Sclérose En Plaques Primaire Progressive  
SEP-RR : Sclérose En Plaques Récurrente-Rémittente  
SEP-SP : Sclérose En Plaques Secondairement Progressive  
SMR : Service Médical Rendu  
SNC : Système Nerveux Central  
TCR : Récepteur Cellulaire des lymphocytes T  
THC : Tétrahydrocannabinol  
TNF : Tumor Necrosis Factor  
VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule-1

## Table des matières

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
<b>1 QU'EST CE QUE LA SCLEROSE EN PLAQUES ?.....</b>	<b>6</b>
1.1 HISTORIQUE .....	6
1.2 EPIDEMIOLOGIE.....	8
1.3 PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SEP .....	8
1.3.1 <i>Rappels anatomiques</i> .....	8
1.3.2 <i>Mécanisme de la pathologie</i> .....	13
1.4 LES DIFFERENTES FORMES EVOLUTIVES DE LA MALADIE .....	19
1.4.1 <i>La poussée</i> .....	20
1.4.2 <i>La forme rémittente</i> .....	20
1.4.3 <i>La forme primaire progressive</i> .....	20
1.4.4 <i>La forme secondairement progressive</i> .....	21
1.5 SYMPTOMATOLOGIE .....	21
1.5.1 <i>Troubles de la sensibilité</i> .....	21
1.5.2 <i>Troubles de la motricité</i> .....	22
1.5.3 <i>Troubles oculaires</i> .....	22
1.5.4 <i>Atteinte cérébelleuse</i> .....	22
1.5.5 <i>Troubles sphinctériens</i> .....	23
1.5.6 <i>Atteinte des paires crâniennes</i> .....	23
1.5.7 <i>Troubles cutanés</i> .....	23
1.5.8 <i>Troubles cognitifs et psychiques</i> .....	24
1.5.9 <i>La fatigue et la douleur</i> .....	25
1.5.10 <i>L'échelle EDSS : outil d'évaluation du handicap</i> .....	27
1.6 LES CAUSES DE LA SCLEROSE EN PLAQUES : UNE MALADIE MULTIFACTORIELLE .....	28
1.6.1 <i>Facteurs génétiques et hérédité</i> .....	28
1.6.2 <i>Répartition géographique et études des migrations de populations</i> .....	30

1.6.3	<i>Liens avec les infections virales et la vaccination.....</i>	32
1.6.4	<i>Facteurs environnementaux : diététique et mode de vie.....</i>	35
1.7	<b>DIAGNOSTIC .....</b>	43
1.7.1	<i>Les principes du diagnostic.....</i>	43
1.7.2	<i>Examen clinique.....</i>	44
1.7.3	<i>Examen radiologique .....</i>	44
1.7.4	<i>Examen biologique .....</i>	47
1.7.5	<i>Examen électrophysiologique.....</i>	48
1.7.6	<i>Critères de diagnostic.....</i>	49
1.7.7	<i>Diagnostic différentiel.....</i>	50
<b>2</b>	<b>L'ARSENAL THERAPEUTIQUE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES .....</b>	<b>51</b>
2.1	<b>TRAITEMENT DE LA POUSSEE .....</b>	<b>51</b>
2.2	<b>TRAITEMENT DE FOND.....</b>	<b>52</b>
2.2.1	<i>Les immunomodulateurs.....</i>	52
2.2.2	<i>Les immunosuppresseurs.....</i>	56
2.2.3	<i>Les médicaments en attente d'évaluation à long terme .....</i>	65
2.3	<b>TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE .....</b>	<b>70</b>
2.3.1	<i>La fatigue.....</i>	70
2.3.2	<i>La douleur .....</i>	71
2.3.3	<i>La spasticité.....</i>	72
2.3.4	<i>Les tremblements.....</i>	77
2.3.5	<i>Les troubles urinaires.....</i>	77
2.3.6	<i>Les troubles sexuels.....</i>	78
2.3.7	<i>Les troubles digestifs .....</i>	79
2.3.8	<i>Les troubles psychologiques .....</i>	80
2.4	<b>TRAITEMENTS NON MEDICAMENTEUX.....</b>	<b>80</b>

<b>3 LES SOLUTIONS COMPLEMENTAIRES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES .....</b>	<b>82</b>
3.1 PHYTOTHERAPIE ET AROMATHERAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA SEP .....	82
3.1.1 <i>Apport de la phytothérapie</i> .....	82
3.1.2 <i>Apport de l'aromathérapie</i> .....	126
3.2 LES MEDECINES DOUCES UTILES A L'AMELIORATION DE LA QUALITE DE VIE DES PATIENTS .....	134
3.2.1 <i>La médecine traditionnelle chinoise (MTC)</i> .....	134
3.2.2 <i>La médecine ayurvédique</i> .....	138
3.2.3 <i>La naturopathie</i> .....	139
3.2.4 <i>L'hypnose</i> .....	140
3.2.5 <i>La réflexologie</i> .....	141
3.2.6 <i>Le yoga</i> .....	142
3.2.7 <i>La cryothérapie</i> .....	142
3.3 APPORT DE L'ALIMENTATION ET ADAPTATION DE L'HYGIENE DE VIE .....	144
<b>4 TEMOIGNAGES DE PATIENTS .....</b>	<b>153</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>160</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>164</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>165</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>170</b>

## INTRODUCTION

La sclérose en plaques est une maladie chronique et dégénérative du système nerveux central affectant le cerveau et la moelle épinière. La maladie se caractérise par des réactions inflammatoires qui entraînent par endroits la destruction de la gaine de myéline qui entoure et protège les fibres nerveuses.

Elle touche plus de 2 millions de personnes à travers le monde et affecte principalement une population jeune. En France, elle toucherait plus de 100 000 personnes, avec plus de 4000 nouveaux cas par an. La maladie touche davantage de femmes, avec un sex-ratio d'un homme pour trois femmes.

La sclérose en plaques est très invalidante pour les personnes touchées et perturbe la vie socio-professionnelle de celles-ci. Son évolution est imprévisible et se fait généralement sous la forme de poussées. Assez difficile à diagnostiquer aux vus des multiples symptômes initiaux similaires à d'autres pathologies, le patient touché est très souvent bouleversé lorsqu'il apprend le diagnostic. Les différents traitements actuels qui lui sont proposés ne permettent pas de guérir mais de prévenir les poussées. La prise en charge thérapeutique est principalement constituée des traitements immunomodulateurs et des immunosuppresseurs. Ils diminuent la fréquence des poussées et réduisent le nombre de nouvelles lésions visibles à l'IRM. D'autres traitements, quand à eux symptomatiques, permettent notamment de soulager les douleurs et pallier les troubles de spasticité modérée à sévère.

A ce jour, on sait comment se déroule le processus d'attaque du système nerveux central par la maladie, mais on ne sait toujours pourquoi celui-ci est attaqué. En effet, les facteurs de risques sont très mal connus et multiples. La prédisposition génétique parallèlement aux facteurs environnementaux influencent le développement de la sclérose en plaques. La répartition inégale dans le monde de la maladie nous pousse à réfléchir sur les facteurs de cette disparité. Ensoleillement, mode de vie, alimentation : sont-elles les causes et/ou les protections contre la sclérose en plaques ?

Par ailleurs, un grand nombre de patients s'interrogent légitimement sur l'intérêt de suivre les traitements recommandés dont l'efficacité n'est pas totale et qui sont

contraignants. De plus en plus de patients préfèrent se tourner vers des solutions plus « naturelles » et moins contraignantes afin de compléter leur thérapie et d'améliorer leur quotidien.

La première partie de ce manuscrit est consacrée à la description de la sclérose en plaques, particulièrement des différents facteurs intervenant dans l'apparition de cette pathologie, pour tenter de mieux comprendre l'importance de l'environnement et du mode de vie dans le déclenchement de celle-ci. La deuxième partie a pour but de présenter l'arsenal thérapeutique actuellement mis à disposition des patients. Enfin, la troisième partie est dédiée à la recherche de solutions complémentaires à cette prise en charge conventionnelle.

# 1 QU'EST CE QUE LA SCLEROSE EN PLAQUES ?

## 1.1 Historique

« On ne connaît bien une science, que si l'on en connaît l'histoire » *Auguste Comte*.

L'histoire de la sclérose en plaques (SEP) a débuté il y a 149 ans seulement. Elle a été diagnostiquée et décrite avec précision pour la première fois en 1868 par Jean-Martin Charcot (1825-1893), neurologue français de renommée mondiale, professeur d'anatomie pathologique et académicien. Cette maladie a probablement existé depuis bien plus longtemps mais pour certains il s'agit d'une nouvelle maladie due à la révolution industrielle sur le mode de vie.

En 1824, le système nerveux est décrit pour la première fois dans différents ouvrages, et en 1837, la gaine de myéline est décrite de façon détaillée par Robert Remak, grand neurologue allemand.

En 1838, c'est Jean Cruveilhier, médecin et chirurgien français, qui fait une description neuropathologique de la SEP vérifiée par autopsie en la mentionnant pour la première fois sous le nom de « sclérose en tâches » ou « sclérose en îles » dans un ouvrage représentant les lésions anatomiques de la moelle. La même année, Robert Carswell, professeur écossais, identifie et dessine les lésions de la moelle causées par la SEP dans l'atlas des pathologies.

En 1849, Friedrich Theodor Von Friedrich, un médecin allemand, diagnostique pour la première fois la SEP chez un patient en vie.

En 1866, Alfred Vulpian, grand physiologiste et neurologue français, utilise l'expression « sclérose en plaques » pour la première fois et en fait l'appellation officielle de la maladie.

C'est en 1868 que Jean-Martin Charcot a fait une synthèse de tous les anciens travaux en adoptant une méthode bibliographique rigoureuse, lisant et annotant toutes les parutions de l'époque, notamment les travaux étrangers. Avec l'aide d'Alfred Vulpian, ils ont fait la première synthèse anatomoclinique de la SEP à l'hôpital de la Salpêtrière à Paris. Le Professeur Charcot est le premier à réaliser une synthèse exceptionnelle clinique et neuropathologique d'une maladie devenue en quelques décennies le premier

motif d'admission en neurologie. Il fait une description exemplaire des fines plaques au niveau du système nerveux central par une observation de leur forme typique qui permet un diagnostic précis. Mais l'acte fondateur de la description est représenté par la description clinique du tremblement qu'il différencie de celui de la maladie de Parkinson. Il a créé l'école de la neurologie à l'hôpital de la Salpêtrière où il a donné ses célèbres « leçons du mardi ». Trois leçons se rapportent à la SEP : la « sixième leçon » est consacrée à la description anatomique des lésions de la maladie, la « septième leçon » aux symptômes, et la « huitième leçon » à leur évolution et au traitement.

A ce jour, c'est toujours la définition de Charcot qui fait référence pour le diagnostic de la SEP. Il a également décrit la sclérose latérale amyotrophique, il s'agit d'une pathologie dégénérative à laquelle il attribuera son nom (maladie de Charcot).

Déjà à l'époque, les causes de la maladie étaient mal connues et suscitaient diverses hypothèses explicatives. Charcot a évoqué la théorie de l'impact du psychisme sur la maladie en citant « le chagrin, la grossesse illicite, l'impact de la position sociale... ».

En 1884, Pierre Marie, neurologue français et élève de Charcot, considérait comme majeure la participation des macrophages et le rôle joué par les bactéries. Il pensait que la SEP pouvait avoir une origine infectieuse liée à une réaction non spécifique aux infections à tropisme vasculaire comme la typhoïde, la variole, l'érysipèle, la pneumonie, la rougeole, la scarlatine, la coqueluche, la dysenterie ou le choléra.

Certains chercheurs allemands avancent d'autres pistes comme celle sur l'origine congénitale par dysplasie du développement glial (Adolphe Strumpell en 1896), celle du rôle possible des thromboses veineuses (Ribbert en 1883), celle de l'inflammation secondaire à la dégénérescence de la myéline par toxine ou micro-organisme (Huber en 1895 et Redlich en 1896) ou celle développée par Oppenheim de l'intoxication par le plomb, le mercure, l'alcool, le zinc, l'oxyde de carbone ou le cyanure.

Eduard Rindfleisch, médecin allemand, a avancé que le point de départ de la formation des foyers de sclérose serait dans le système vasculaire. Selon lui, l'inflammation des parois des petits vaisseaux que l'on rencontrerait toujours au centre des plaques en voie de formation serait le fait initial.

Russel Brain (1895-1966) place le lymphocyte au cœur de la pathologie et de l'infiltration péri-vasculaire. Il reprend la théorie vasculaire de Rindfleisch mais dans

laquelle le facteur systémique devient allergisant et non plus infectieux ou toxique, passant la barrière hémato encéphalique et provoquant une réaction astrogliale.

Mais c'est surtout en 1934 que le modèle de la maladie auto-immune est né à la Rockefeller institute à New York. [1] [2] [3]

## **1.2 Epidémiologie**

La SEP est la première cause de handicap acquis neurologique chez le sujet jeune en France. Elle se déclare dans la plupart des cas entre 20 et 50 ans d'âge, les premières manifestations ayant lieu le plus souvent autour de l'âge de 30 ans. Le diagnostic chez l'enfant et chez l'adulte au-delà de 50 ans est très rare.

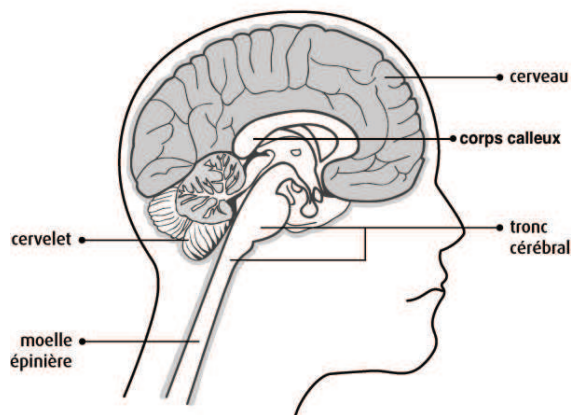
C'est une maladie à prédominance féminine. La proportion varie selon les statistiques et les pays. Les femmes sont environ deux à trois fois plus touchées que les hommes. Ceci suggère que les hormones (ou gènes spécifiques situés sur les chromosomes sexuels) pourraient avoir un rôle direct ou indirect dans les prédispositions à la maladie. [4]

Aujourd'hui en France, la maladie affecte plus de 100 000 individus. Ils sont 400 000 en Europe, et 2,3 millions dans le monde. La SEP fait actuellement plus de 4000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. [5] Elle est plus fréquente chez les personnes de couleur de peau blanche vivant dans les pays de latitude élevée, éloignés de l'équateur. Ainsi, dans les pays scandinaves ou en Ecosse, le nombre de malade pour 100 000 habitants est pratiquement le double de celui qui est observé en Europe du sud. Il existe également des différences dans la répartition de la maladie au sein d'un même pays. En effet, en France elle est deux fois plus fréquente au nord (en Picardie) qu'au sud (en région PACA). [6]

## **1.3 Physiopathologie de la SEP**

### **1.3.1 Rappels anatomiques**

En plus d'être le siège de nos émotions, de la pensée et de la conscience, le système nerveux assure les fonctions essentielles à notre corps : il transporte les informations motrices et sensorielles, coordonne les mouvements musculaires et contrôle le fonctionnement de tous nos organes. Il est composé du système nerveux central (SNC) et du système nerveux périphérique qui travaillent ensemble.



**Figure 1 : Structures cérébrales [151]**

#### **1.3.1.1 Le système nerveux central**

Le SNC est composé de l'*encéphale* situé dans la boîte crânienne et de la *moelle épinière* située dans le canal rachidien. L'encéphale est composé du *télencéphale*, du *diencephale*, du *tronc cérébral* et du *cervelet*. Le télencéphale est en langage courant le cerveau. Le diencephale comprend le *thalamus* et l'*hypothalamus*.

Le cerveau est divisé en deux moitiés appelées hémisphères cérébraux. Ces deux hémisphères sont reliés par un pont de fibres nerveuses appelé *corps calleux*. La moitié droite du cerveau commande le côté gauche du corps, tandis que la moitié gauche du cerveau commande le côté droit du corps.

L'encéphale et la moelle épinière sont entourés par une enveloppe protectrice appelée les *méninges* ; de l'intérieur vers l'extérieur on distingue trois couches de *méninges* : *pie-mère*, *arachnoïde*, et *dure-mère*. Entre la *pie-mère* et l'*arachnoïde* se trouve le liquide céphalo-rachidien (LCR) dans lequel baignent l'encéphale et la moelle épinière. Le SNC est irrigué par le sang, mais n'est jamais en contact direct avec celui-ci. Il n'est en contact direct qu'avec le LCR. Ceci est possible grâce aux jonctions étanches de la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui assure un environnement interne stable. Elle se comporte comme un filtre sélectif qui assure le transport des nutriments indispensables et l'évacuation des déchets vers le sang.

Dans toute sa structure, le SNC est formé de substance blanche et de substance grise. La substance grise est composée d'un grand nombre de corps cellulaires de cellules nerveuses (région de la cellule nerveuse qui intègre les informations). La substance blanche est composée d'axones de cellules nerveuses entourés d'une gaine de myéline qui transmettent l'information de l'encéphale vers la moelle épinière. C'est la composition en cellules nerveuses fortement myélinisées qui donne la couleur blanche à la substance blanche (schéma d'une coupe frontale de cerveau en annexe 1).

Le SNC est le centre où arrivent les informations, où sont traitées les données et d'où partent les influx nerveux de commande. C'est du SNC que partent les commandes motrices vers les effecteurs (muscles et glandes) via le système nerveux périphérique permettant la réaction de l'organisme à un stimulus. [7]

#### **1.3.1.2 Le système nerveux périphérique**

Le système nerveux périphérique est constitué de nerfs moteurs et sensitifs reliant le SNC à l'ensemble du corps. Il est composé de 12 paires de nerfs crâniens contrôlant principalement les fonctions anatomiques de la tête et 31 paires de nerfs rachidiens prenant naissance au niveau de la moelle épinière contrôlant le reste du corps.

Le système nerveux périphérique est divisé en deux : le système nerveux somatique et le système nerveux autonome. Le système nerveux périphérique transmet l'information entre le SNC et les cellules sensorielles, musculaires, ou les glandes. [7]

A l'échelle histologique, les cellules constitutives du système nerveux sont les *neurones* et les *cellules gliales*.

#### **1.3.1.3 Les neurones**

Le neurone ou cellule nerveuse est la principale cellule fonctionnelle du système nerveux. Les neurones ont pour rôle de faire circuler les informations entre l'environnement et l'organisme, ou au sein de l'organisme. On décrit classiquement trois parties dans un neurone, le *corps cellulaire* ou *soma* portant de nombreuses projections courtes appelées *dendrites* et une seule projection allongée appelée *axone*.

On distingue les neurones myélinisés, dont les axones sont entourés d'une gaine blanche appelée myéline, des neurones non myélinisés, dont les axones sont nus, dépourvus de gaine de myéline. [8]

#### **1.3.1.4 Les cellules gliales**

Le système nerveux contient des cellules non excitables (non nerveuses) appelées cellules gliales qui ont un rôle de soutien structural et métabolique. Les cellules gliales sont réparties entre le SNC et le système nerveux périphérique. Dans le SNC, on

les appelle les cellules de la névroglie. Elles sont constituées de la *macroglie* (astrocytes et oligodendrocytes), des *cellules épendymaires*, qui bordent les cavités remplies de liquide des ventricules cérébraux et du canal médullaire, et des macrophages tissulaires appelées *microglies*. Les astrocytes forment une matrice de soutien autour des neurones et participent à la barrière sang-cerveau (BHE), alors que les oligodendrocytes élaborent une gaine électriquement isolante de myéline qui entoure les axones des nerfs. Les nerfs périphériques sont myélinisés par les cellules de Schwann, les seules cellules gliales du système nerveux périphérique. [8]

#### **1.3.1.5 La myéline**

La myéline est une enveloppe lipidique et protéique générée par les cellules gliales. Elle est synthétisée par les cellules de Schwann dans les nerfs périphériques et par les oligodendrocytes au sein du SNC. Ces cellules gliales émettent des expansions de leur cytoplasme qui entourent les axones, produisant une gaine formée de bicouches lipidiques étroitement accolées. [7]

La myéline est retrouvée dans la substance grise et dans la substance blanche. La couleur dépend de la teneur en myéline. La substance grise est faiblement myélinisée, tandis que la substance blanche est fortement myélinisée.

Cette gaine de myéline assure principalement deux fonctions : une fonction dynamique en accélérant la vitesse de l'influx électrique transporté par les axones et une fonction protectrice en isolant l'axone de son environnement. [3]

#### **1.3.1.6 L'influx nerveux**

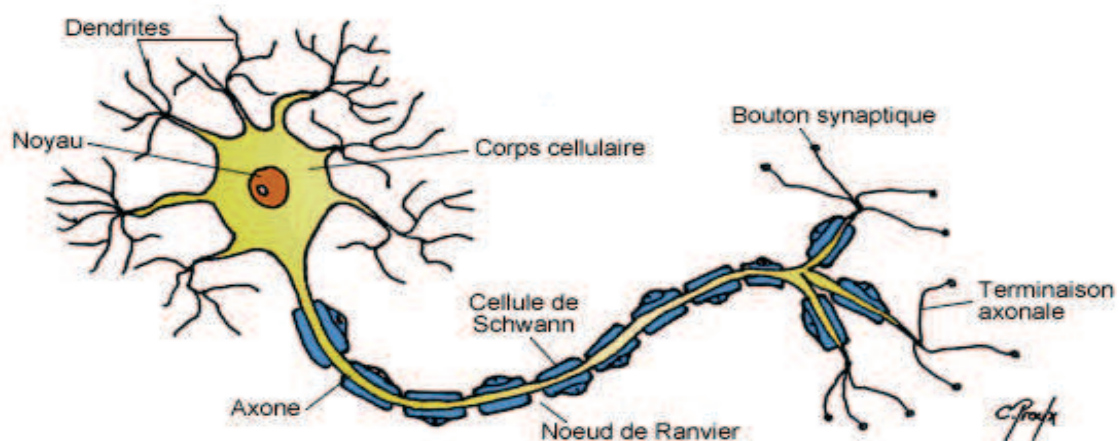
L'influx nerveux est le processus qui permet de transmettre l'information au sein du système nerveux. L'information est transmise le long des nerfs sous forme de signaux électriques « tout ou rien » appelés potentiels d'action.

La vitesse de conduction nerveuse dépend de deux paramètres de la structure du nerf : le diamètre de l'axone et la myélinisation.

La vitesse de conduction augmente avec le diamètre de l'axone, et une conduction rapide est une caractéristique des fibres de gros calibre.

La conduction est beaucoup rapide dans les nerfs myélinisés que dans les nerfs non myélinisés. La myéline n'est toutefois pas continue, elle est entrecoupée de lacunes de la gaine, appelées nœuds de Ranvier, disposés à intervalles réguliers le long de l'axone. Les

potentiels d'action ne sont générés qu'au niveau de ces sites, seuls endroits où la membrane excitable du neurone est exposée. La diffusion du courant de dépolarisation le long de la portion myélinisée vers le nœud suivant est très rapide, l'isolation électrique procurée par la gaine de myéline réduisant la fuite de courant dans la membrane du nerf, ce qui laisse plus de courant disponible pour dépolariser l'axone au niveau des nœuds de Ranvier. Ce type de conduction, dans lequel le potentiel d'action saute d'un nœud à un autre le long de l'axone, est appelé conduction saltatoire. Elle est considérablement plus rapide que la conduction continue des nerfs non myélinisés. La vitesse de conduction dans les nerfs myélinisés va de 10 à 120 m/s, en fonction de leur calibre. Elle est plus importante pour les gros nerfs somatiques destinés aux muscles squelettiques. En comparaison, la vitesse de conduction dans les petits nerfs non myélinisés est de moins de 1 m/s, comme dans les fibres lentes de la douleur et les nerfs végétatifs moteurs. [8]



**Figure 2 : Schéma d'un neurone myélinisé du système nerveux périphérique [152]**

### **1.3.2 Mécanisme de la pathologie**

Il est important de spécifier que la physiopathologie exacte et précise de la SEP reste encore inconnue à ce jour. Depuis une quinzaine d'années, la recherche dans ce domaine s'est développée de façon spectaculaire. La connaissance des mécanismes de la pathologie est en constante amélioration.

La SEP est une maladie neurologique auto-immune chronique et dégénérative qui affecte le système nerveux. Sur le plan physiopathologique, la maladie se caractérise par l'attaque de la myéline des fibres nerveuses au sein de la substance blanche, responsable d'une altération de la conduction nerveuse. La gaine de myéline qui entoure l'axone disparaît par endroits formants des plaques de démyélinisation. La survenue de ces plaques est disséminée dans le temps et l'espace.

L'atteinte du SNC constitue le point de départ de la SEP. Elle touche principalement le cerveau, le cervelet, le tronc cérébral, les nerfs optiques et la moelle épinière. Les manifestations cliniques des atteintes de ces différents organes contribueront au diagnostic clinique et radiologique.

#### **1.3.2.1 Les lésions myéliniques et leurs conséquences**

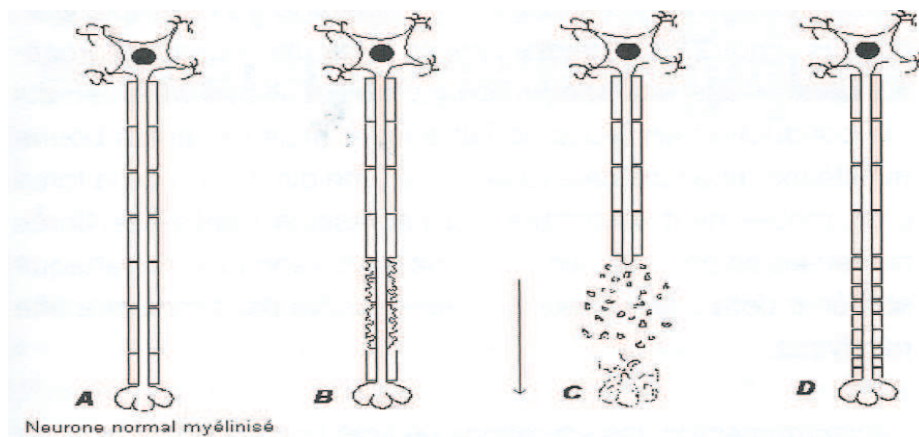
La gaine de myéline est à la fois la protection de l'axone, le facilitateur de l'influx nerveux et la prévention des « courts-circuits » qui pourraient se produire si deux axones privés de leur gaine venaient en contact les uns avec les autres.

Fonctionnellement, si une portion de la gaine de myéline est altérée voire détruite : la conduction nerveuse se fait encore mais de moins bonne qualité (par exemple cela va entraîner une diminution de la force du mouvement volontaire). Si l'agression se poursuit, alors l'axone peut à son tour être attaqué et même détruit (cela pourrait correspondre par exemple à une paralysie).

A ce moment-là, les altérations ne sont pas encore irrémédiables : si le mécanisme responsable des lésions est stoppé, il peut y avoir repousse axonale et réparation myélinique grâce aux cellules gliales (oligodendrocytes dans le SNC). Il s'agirait d'un des mécanismes possibles de récupération après les poussées. Ces destructions/réparations/destructions/etc. ont une limite : lorsqu'il y a sclérose, le mécanisme atteint ses limites, il y a dégénérescence de l'axone, et il ne peut plus y avoir

réparation au sein de cette sclérose. La dégénérescence des axones peut être importante aux stades évolués de la maladie (notamment dans la moelle épinière). Elle est l'élément lésionnel le plus déterminant lorsqu'il y a handicap.

Cette atteinte axonale « destruction/réparation » est nommée dégénérescence Wallerienne. [9]



**Figure 3 : L'atteinte myélinique et axonale « destruction/réparation » [9]**

En A, le neurone sain avec son corps cellulaire et son prolongement axonal myélinisé qui se termine par les renflements synaptiques.

En B, le début de l'agression myélinique qui respecte encore l'axone. A ce stade, si l'inflammation s'arrête et ne dure pas trop longtemps, la myéline peut se réparer et remyéliniser l'axone comme représenté en D ; la réparation myélinique est alors souvent de moins bonne qualité que le revêtement myélinique initial (des nœuds de Ranvier plus proches les uns des autres et donc une conduction saltatoire de moins bonne qualité pouvant en partie expliquer les séquelles des atteintes initiales).

En C, l'inflammation locale a été trop intense et/ou trop prolongée, la gaine de myéline a été détruite puis l'axone a été détruit. A ce stade encore, il peut y avoir une repousse axonale et remyélinisation, l'ensemble restant de moins bonne qualité fonctionnelle. Encore faut t'il que la repousse retrouve les extrémités avec lesquelles l'axone entretenait une synapse. Et surtout, il faut que le corps cellulaire du neurone n'ait pas été atteint par l'agression. Enfin, en cas de destruction inflammatoire de nombreuses fibres axonales myélinisées, il y a remplacement par des structures fibreuses et scléreuses qui forment ainsi des plaques d'où le nom de sclérose en plaques. [9]

Il existe une grande variation des capacités dans le processus remyélinisation selon les patients : une minorité de personnes atteintes (environ 20%) auraient des capacités de remyélinisation très efficaces, avec une réparation de la quasi-totalité de la surface démyélinisée, alors qu'une autre minorité n'aurait que très peu de capacités dans ce processus. La majorité des patients se situe entre ces deux extrêmes avec des capacités intermédiaires. Favoriser cette remyélinisation représente l'un des objectifs thérapeutiques prioritaires à développer pour le futur. Cependant, les raisons de l'insuffisance de réparation myélinique sont très complexes, multiples et probablement variables selon les personnes et les lésions. Cette complexité explique les difficultés rencontrées dans le développement des stratégies thérapeutiques de réparation de la myéline. [10]

#### **1.3.2.2 Mécanismes des lésions démyélinisantes**

Les lésions au niveau de la myéline sont dues à un mécanisme inflammatoire. C'est un mécanisme humoral et cellulaire. Sans que l'on connaisse encore les raisons précises à ces phénomènes inflammatoires, on connaît le déroulement des mécanismes qui vont entraîner l'altération de la myéline.

Les neurones du SNC sont très exigeants et ont constamment besoin de matière énergétique pour fonctionner : il s'agit essentiellement du sucre et de l'oxygène. Il existe donc un très fin et riche réseau nourricier à proximité des neurones. Ces vaisseaux capillaires ont une paroi très fine, qui représente la BHE, qui ne laisse passer en temps normal que ces deux constituants énergétiques.

C'est la rupture de la BHE qui va être à l'origine de toute la cascade inflammatoire au sein du SNC qui va aboutir à la destruction de la myéline par des mécanismes classiques de l'inflammation. Le système immunitaire est dérégulé. La rupture de la BHE entraîne le passage des globules blancs (macrophages, lymphocytes T et lymphocytes B) au sein du SNC. Les ouvertures de cette barrière sont provoquées par des substances appelées intégrines produites par les cellules de l'inflammation contenues dans le sang. En se fixant sur des récepteurs de la paroi des vaisseaux sanguins, ces intégrines vont entraîner des modifications de structure à la fois des cellules sanguines (globules blancs) et de la paroi permettant ainsi leur passage. Ce passage se fera d'autant plus que les cellules sont attirées par des molécules appelées cytokines ou chimiokines. Ces cytokines sont les messages moléculaires solubles responsables de l'attraction des

cellules inflammatoires vers le SNC. Le mécanisme de l'inflammation va alors se déclencher dans les SNC contre une cible qui ne devrait pas en être une : la myéline. On ne connaît pas précisément quels sont les antigènes ciblés par cette inflammation déréglée (schéma du phénomène inflammatoire après passage des éléments blancs hors des vaisseaux sanguins en annexe 2).

Les principales cellules inflammatoires impliquées sont des cellules immunitaires de la famille des lymphocytes. Il existe deux types de lymphocytes, les B et les T.

Les lymphocytes B fabriquent les anticorps. Les lymphocytes T ont des fonctions d'autant plus variées qu'on en distingue plusieurs types :

- Les lymphocytes T « helpers » ou « auxiliaires » identifient l'antigène d'une part, d'autre part ils déclenchent la synthèse de l'anticorps par le lymphocyte B et enfin favorisent l'activation d'autres lymphocytes T en synthétisant les cytokines. Ces lymphocytes ont besoin qu'un intermédiaire leur présente l'antigène. On ne sait pas pourquoi la myéline ou l'une de ses molécules est présentée comme étant un antigène à ces lymphocytes. Ils vont déclencher l'action des lymphocytes B, des autres lymphocytes T et des cellules destinées à nettoyer les dégâts cellulaires en les phagocytant (macrophages).
- Les lymphocytes T « tueurs » ou « cytotoxiques » qui s'en prennent directement à l'antigène pour le détruire.
- Les lymphocytes T « suppresseurs » fonctionnent de manière opposée, ils freinent ou stoppent le processus inflammatoire. Leur action est donc bénéfique dans le mécanisme inflammatoire emballé de la SEP, car ils s'opposeraient à la maladie mais de façon insuffisante et variable d'un sujet à l'autre. [9]

Les lymphocytes T « helpers » sont capables de reconnaître des antigènes lorsque ceux-ci leur sont présentés par des molécules particulières (dites du complexe majeur d'histocompatibilité ou CMH). Cette capacité à différencier les antigènes s'explique par la présence de récepteurs localisés sur la surface de la cellule. L'étape de présentation de l'antigène joue vraisemblablement un rôle important dans la survenue d'une SEP, car les molécules du CMH représentent la principale famille de gènes ayant été incriminée dans la susceptibilité de la maladie (gène de susceptibilité). On peut donc suspecter que c'est au moment de cette présentation de l'antigène que quelque chose se dérègle et que les

lymphocytes T « helpers » se mettent à considérer la myéline comme une substance étrangère devant être combattue.

Le rôle des lymphocytes T « helpers » n'est pas toujours aggravant. Il existe des conditions où des cellules inflammatoires peuvent jouer un rôle bénéfique. En effet, les lymphocytes T « helpers » peuvent se différencier en deux formes qui ont des rôles presque opposés sur les lésions de la SEP. La différenciation de type Th1 supposée majoritaire et excessive lors de la SEP, serait la voie de différenciation agressive envers la myéline du SNC. Les lymphocytes Th1 libèrent certaines cytokines dont l'action favorise l'inflammation : il s'agit du Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ), de l'interféron-gamma et de l'interleukine 12 (IL-12). La différenciation Th2, à l'inverse, serait une voie de différenciation anti-inflammatoire et protectrice dans les lésions de la SEP. Les lymphocytes Th2 libèrent des cytokines à action plutôt anti-inflammatoire comme l'interleukine 4 et 10, et le Tumor Necrosis Factor bêta (IL-4, IL-10 et TNF- $\beta$ ). Cette hypothèse est à l'origine d'un objectif thérapeutique pour traiter la SEP qui vise à favoriser la différenciation Th2 pour obtenir un effet anti-inflammatoire.

Les mécanismes responsables de l'apparition des lésions de la SEP sont différents d'un patient à un autre. Les recherches concernant ces différents mécanismes sont en évolution constante. La principale distinction concerne ce que l'on appelle « l'épargne des oligodendrocytes ». En effet, l'atteinte de la gaine de myéline peut être associée à une mort de la cellule productrice de myéline, l'oligodendrocyte, mais pas toujours.

Dans les lésions dites « avec épargne des oligodendrocytes », la cible de l'agression inflammatoire est la myéline et les oligodendrocytes survivent en général bien à cette agression. Dans ce type de lésion, les capacités de remyélinisation sont importantes.

Dans les lésions dites « sans épargne des oligodendrocytes », il existerait d'abord une atteinte des oligodendrocytes puis surviendrait la perte des gaines de myéline. Dans ce type de cas, le mécanisme de départ serait directement l'atteinte des oligodendrocytes et l'inflammation ne serait qu'un phénomène secondaire. Les lésions sans épargne des oligodendrocytes n'ont, en général, pas de capacité de réparation de la myéline. [10]

Si l'on observe en toute logique les lésions démyélinisantes principalement dans la substance blanche (zone sous corticale riche en myéline), on peut également en trouver

dans la substance grise (cortex). Ces deux types de lésions pourraient être dues à des mécanismes différents. Les lésions sous corticales sont très souvent localisées en périphérie des petits vaisseaux sanguins, ce qui pourrait indiquer une inflammation due à des cellules immunitaires provenant du sang. Cette hypothèse est renforcée par l'efficacité des traitements de fond actuels sur ce type de lésion (immunomodulateurs et immunosuppresseurs) qui agissent surtout sur les cellules immunitaires présentes dans le sang. Le caractère plus diffus des lésions du cortex pourrait être dû à une atteinte inflammatoire d'origine locale, expliquant leur évolution progressive et la relative inefficacité des traitements de fond sur ce type de lésion au cours des formes progressives. La part respective de ces deux composantes, ainsi que les liens éventuels qui pourrait les unir dans le temps, ne sont pas encore bien compris. [9] [10]

### **1.3.2.3 La théorie auto-immune de la SEP**

Nous avons vu dans la SEP que l'emballement immunitaire dirigeait l'agression des cellules inflammatoires contre son propre organisme, en l'occurrence la myéline. C'est la définition des maladies auto-immunes. Il faut bien reconnaître que s'agissant de la SEP, si l'on a identifié de nombreux anticorps ciblant les antigènes myéliniques, il n'a pas encore été possible d'identifier avec certitude les antigènes reconnus comme tels par les cellules immunitaires. Une maladie auto-immune est celle où l'anticorps et l'antigène sont formellement reconnus. Ce n'est pas encore le cas dans la SEP. De ce fait, il existe une controverse quand à l'origine auto-immune de la SEP. Les arguments en faveur de cette théorie auto-immune sont multiples. Parmi ceux-là :

- la principale famille de gènes de susceptibilité à la maladie est responsable de la production de protéines impliquées dans la présentation des antigènes aux lymphocytes T ;
- un modèle animal de SEP (encéphalomyélite auto-immune expérimentale ou EAE), où l'on provoque une réaction immunitaire dirigée contre la myéline, permet de reproduire certains aspects de la SEP ;
- de nombreux anticorps dirigés contre des antigènes myéliniques ont été mis en évidence chez les patients.

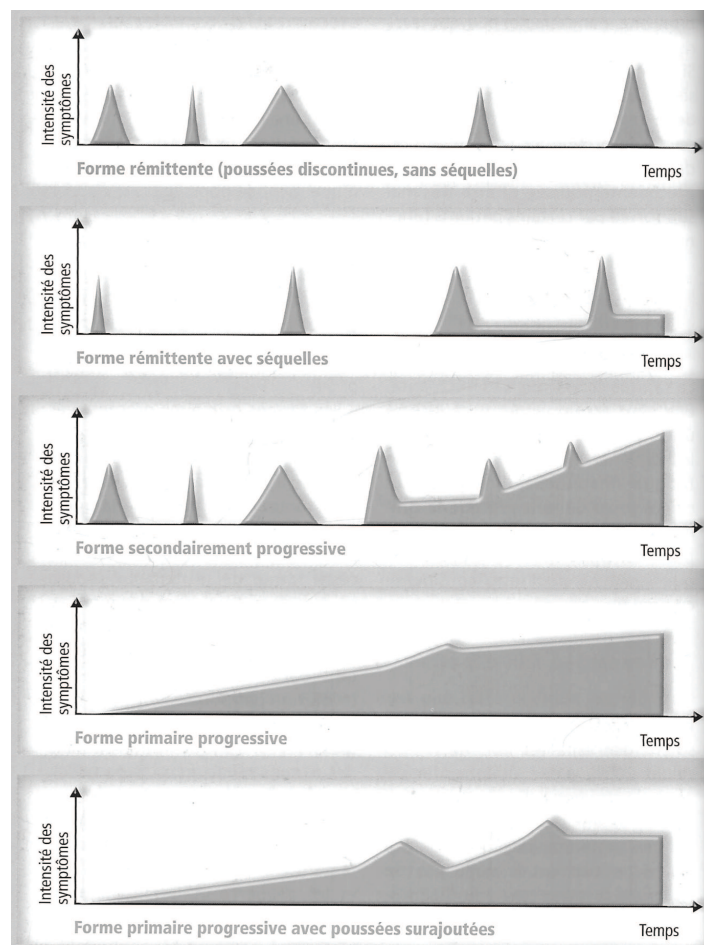
A l'opposé de la théorie auto-immune, il existe une hypothèse selon laquelle la SEP serait la conséquence secondaire d'une agression primaire cellulaire en dehors du SNC mais avec des conséquences au sein du SNC. L'infiltration des lymphocytes auto-immuns

serait un phénomène secondaire à une agression initiale (infection virale, stress cellulaire). [9] [10]

#### 1.4 Les différentes formes évolutives de la maladie

La SEP est une maladie qui se manifeste de manière très diverse selon les patients. Il est difficile de prédire l'évolution de la SEP à court ou à long terme : chaque patient est un cas particulier. Néanmoins, des études sur de grands nombres de patients ont permis de définir plusieurs types d'évolution de la maladie. On distingue trois grands modes d'évolution de la SEP :

- L'évolution par poussées (sclérose en plaque récurrente rémittente ou SEP-RR)
- L'évolution secondairement progressive (sclérose en plaques secondaire progressive ou SEP-SP)
- L'évolution progressive d'emblée c'est à dire sans phase rémittente préalable (sclérose en plaques progressive primaire ou SEP-PP). [11]



**Figure 4 : Schéma des différentes formes d'évolution de la SEP (intensité des symptômes en fonction du temps) [12]**

#### **1.4.1 La poussée**

C'est le terme qui est certainement le plus connu pour décrire la première manifestation clinique de la maladie démyélinisante. Cependant, elle n'est pas systématique, même si c'est la manifestation initiale la plus fréquente dans l'expression de la maladie. Pour dire qu'un événement clinique correspond à une poussée, il faut qu'il y ait des symptômes neurologiques parmi ceux habituellement rencontrés lors d'une SEP. Ces manifestations peuvent être subjectives (par exemple une paresthésie) ou objectives (par exemple une anomalie ophtalmologique). Il faut que ces signes durent au moins 24 heures et en dehors d'une période de fièvre afin d'écarter les pseudo-poussées. Les poussées sont représentées par des « pics » (voir figure 4) correspondant à des manifestations inflammatoires avec démyélinisation au sein du SNC. Elles peuvent être plus ou moins intenses (« pic » plus ou moins hauts), durer plus ou moins longtemps (« pic » plus ou moins large) et laisser plus ou moins de séquelles (« pic » qui ne revient à la ligne de départ). [9] [12]

#### **1.4.2 La forme rémittente**

C'est la forme de SEP la plus fréquente, elle se manifeste par des poussées successives dans le temps à des intervalles plus ou moins éloignés avec existence ou pas de séquelles après chaque poussée. Une poussée peut durer de deux à six semaines. En moyenne, les malades présentent une poussée tous les 18 à 24 mois. Cependant, certaines peuvent survenir plusieurs fois par an ou être espacées de plus de dix ans. L'apparition des poussées et leur topographie sont donc imprévisibles. Les études montrent que la fréquence des poussées diminue avec le temps, mais que les séquelles deviennent plus nombreuses. Pour individualiser une poussée on considère qu'il faut une période de répit d'au moins 30 jours qui la sépare de la poussée précédente. [9] [12]

#### **1.4.3 La forme primaire progressive**

Les formes primaires progressives concernent 10 à 15% des personnes atteintes. Elles se caractérisent par une aggravation progressive des symptômes dès le début de la maladie, les poussées étant absentes ou difficiles à repérer. Habituellement cette forme de la maladie débute plus tardivement, en moyenne vers 40 ans ou plus, et touche une proportion d'homme plus importante que dans les formes rémittentes. [12]

#### **1.4.4 La forme secondairement progressive**

Les formes secondairement progressives sont une évolution possible des formes rémittentes. Les poussées deviennent alors plus rares et font place à une progression qui, le plus souvent, va limiter le périmètre de marche des patients et les obliger à utiliser une canne. Les formes secondairement progressives surviennent le plus souvent après dix ou vingt ans d'évolution de la maladie. [12]

### **1.5 Symptomatologie**

« Il y a autant de scléroses en plaques différentes que d'individus atteints. »

La SEP peut se manifester très différemment selon les individus puisqu'elle peut s'attaquer à différents endroits du système nerveux. La variété de localisation des plaques de démyélinisation au sein du SNC explique la grande diversité des manifestations cliniques de la maladie [13]. Les symptômes dépendent donc de la topographie des plaques de démyélinisation. Selon leur siège, les lésions peuvent perturber les voies de la motricité, de la sensibilité, de l'équilibre, de la vision, de la mobilité des yeux ou du contrôle des sphincters (par exemple, une plaque située sur la voie motrice engendrera des troubles moteurs). [9] [10]

#### **1.5.1 Troubles de la sensibilité**

C'est le plus souvent par ces signes que se révèle la maladie. L'atteinte sensitive peut être soit excédentaire (sensibilité augmentée), soit déficitaire (sensibilité diminuée), soit mixte. Le patient ressent des fourmillements, des picotements, une impression de froid ou de ruissellement sur la peau, une sensation d'étau, d'engourdissement, ou des douleurs. Ces troubles sensitifs peuvent toucher un bras, le thorax, le ventre, les deux jambes ou une partie du visage et évoquer parfois les impressions ressenties lors d'une anesthésie locale.

Une sensation de décharges électriques brèves le long de la colonne vertébrale lorsque le patient fléchit la tête, appelée « signe de Lhermitte », est également un signe possible de la maladie.

A un stade plus évolué, il peut y avoir des douleurs neuropathiques. Une atteinte particulière est la névralgie faciale très fréquente dans la SEP. [9] [12]

### **1.5.2 Troubles de la motricité**

L'atteinte motrice peut être soit excédentaire, soit déficitaire, soit mixte :

Excédentaire : les « courts-circuits » liés à la démyélinisation peuvent être responsables de crises épileptiques convulsives ou non.

Déficitaires : la démyélinisation peut également entraîner au minimum une diminution de la force musculaire et au maximum une paralysie. La faiblesse musculaire peut entraîner des difficultés à marcher. [9]

### **1.5.3 Troubles oculaires**

L'atteinte du nerf optique révèle la maladie dans 20 à 25% des cas, et est observée à un moment ou un autre au cours de l'évolution de la maladie dans 75% des cas [12] [13]. L'examen des yeux par un spécialiste se révèle le plus souvent normal, car l'inflammation se situe au niveau du nerf optique et non pas de l'œil lui même. Seul un fond d'œil peut permettre de repérer ces anomalies [12].

Il y a une grande fréquence des névrites optiques (par atteinte du nerf optique avec diminution de l'acuité visuelle et amputation du champ visuel), des ophtalmoplégies internucléaires et du nystagmus (mouvement régulier de va et vient du globe oculaire). Parfois, le trouble portera sur la vision des couleurs (dyschromatose) [9].

### **1.5.4 Atteinte cérébelleuse**

Les signes cérébelleux sont fréquents lorsque la SEP est ancienne. L'atteinte du cervelet peut être importante et particulièrement handicapante du fait de sa position stratégique sur les voies motrices ascendantes et descendantes. Une personne sans atteinte motrice déficitaire peut être obligée de ne se déplacer qu'en fauteuil roulant et ne peut plus se servir elle même à manger à cause du syndrome cérébelleux qui va altérer ses mouvements (équilibre altéré ou ataxie, mouvements décomposés, incoordonnés et imprécis ou dysmétrie, etc.) et nuire à sa dextérité. La voix pourra être scandée (dysarthrie). [9]

### **1.5.5 Troubles sphinctériens**

- Troubles génitaux-sexuels :

Les troubles de la libido, de la lubrification, de la sensibilité vaginale, de l'érection et de l'éjaculation ne sont pas rares au cours de la maladie. Ils sont directement liés à la maladie ou à ses conséquences. La dépression, les troubles moteurs, les troubles sensitifs, les troubles urinaires, la spasticité et certains médicaments peuvent causer ou aggraver ces troubles de la sexualité.

- Troubles urinaires :

Ils sont très fréquents : 80% des patients atteints souffrent ou souffriront d'un trouble du fonctionnement de la vessie au cours de leur vie. Le symptôme le plus fréquent est le besoin impérieux d'uriner, plus rarement il peut s'agir de difficulté à vider la vessie. [14]

- Troubles du transit :

La SEP est responsable des anomalies du transit intestinal. Ceci est l'équivalent intra-abdominal de ce qu'il peut s'observer au niveau de l'appareil locomoteur. En effet, il existe des paralysies qui peuvent toucher la musculature intestinale, une paralysie flasque entraînera une constipation, une paralysie spastique occasionnera une diarrhée. Certains médicaments donnés aux patients peuvent engendrer des troubles du transit, notamment les antibiotiques et les antalgiques opioïdes. [15]

### **1.5.6 Atteinte des paires crâniennes**

La SEP peut toucher les paires crâniennes. Les symptômes dépendent du nerf touché. L'atteinte la plus visible est une paralysie du nerf facial (nerf VII) entraînant une paralysie de la face mais l'atteinte la plus gênante sera la trouble de la déglutition.

L'atteinte du nerf spinal (nerf XI) pourra être responsable d'un torticolis spasmodique. D'autres atteintes peuvent se manifester par des troubles auditifs, des troubles de l'élocution, des troubles oculomoteurs. [9]

### **1.5.7 Troubles cutanés**

Les troubles cutanés fréquemment rencontrés sont principalement les escarres et les œdèmes :

- Aux troubles moteurs réduisant les déplacements s'ajoutent des déficits sensitifs (hypoesthésie et anesthésie superficielles et/ou profondes) qui privent le malade d'une information importante qui est l'inconfort plus ou moins douloureux. Cette sensation malheureusement absente favorise l'apparition d'escarres.
- Les œdèmes se rencontrent fréquemment chez le patient atteint de SEP. Si les œdèmes sont fréquents en eux mêmes et notamment aux membres inférieurs, ils le sont encore plus chez le sclérosé en plaques à fortiori si la marche est diminuée voire impossible. La perte de la fonction locomotrice est souvent responsable de ce trouble fonctionnel des liquides circulants.

Outre les escarres et oedèmes, le trouble immunologique ayant entraîné la SEP peut aussi entraîner des pathologies cutanées impliquant l'immunité (eczéma, lupus, pemphigus, érysipèle, etc.). [16]

#### **1.5.8 Troubles cognitifs et psychiques**

On parle de troubles cognitifs à partir du moment où apparaissent des troubles intellectuels qui perturbent la vie quotidienne, la vie relationnelle et l'activité professionnelle. De nombreux patients se plaignent d'avoir des « trous de mémoire » au début de la maladie. En fait, il s'agit souvent de troubles de l'attention et de la concentration, de difficultés à accomplir deux tâches en même temps. La fatigue peut jouer un rôle aggravant dans ce cadre. La démyélinisation est bien évidemment la grande responsable de ces troubles avec, dans un premier temps, altération des circuits utiles au traitement de l'information et dans un second temps destruction de ces mêmes réseaux neuronaux par les plaques de fibrose ou de sclérose.

Les complications dépressives sont fréquentes en cas de maladie chronique, notamment quand elle touche le SNC. L'angoisse et la dépression surviennent pratiquement constamment à un moment ou à un autre au décours de la SEP. Elles s'observent très souvent au moment de l'annonce du diagnostique et lors des périodes d'aggravation de la maladie. Des changements d'humeurs, une irritabilité inhabituelle, un manque d'entrain, un repli sur soi ou une démotivation sont les signes possibles de dépression, auxquels s'ajoutent la tristesse et les troubles du sommeil. [12] [17]

### 1.5.9 La fatigue et la douleur

- La fatigue :

La fatigue n'est pas spécifique de la SEP, mais la SEP est une grande pourvoyeuse de fatigue et ce symptôme doit être pris en compte. Plus de 90% des patients atteints de SEP se plaignent à un moment ou à un autre de cette sensation désagréable incapacitante qui les gêne dans leurs fonctions et dans la vie de tous les jours. Il ne faut pas dissocier la fatigue du corps et la fatigue de l'esprit. La fatigue pourrait avoir plusieurs origines possibles :

- Les premières manifestations de la maladie se font en général par l'apparition des poussées associées aux premières sensations de fatigue. Souvent, coexiste un état dépressif dont l'une des manifestations est justement une fatigue. Cette composante psychologique précoce peut être présente pendant toute la durée de la maladie.
- Les traitements instaurés visant à réduire les poussées peuvent accentuer cette fatigue. En effet, même si les traitements sont de plus en plus spécifiques, ils ont soit des effets secondaires délétères, soit une trop grande activité inhibitrice sur l'organisme qui se fatigue pour des actions, qui jusque là, étaient sans conséquences.
- Certaines rééducations kinésithérapiques peuvent engendrer de la fatigue si elles sont trop intenses.
- Lors de la SEP la conduction de l'influx nerveux se fait plus lentement par échanges ioniques. La chaleur intervient pour perturber ces échanges. C'est pourquoi, les patients atteints supportent encore moins les températures élevées que les autres. La chaleur augmente la sensation de fatigue.
- Les modifications du métabolisme concernent également l'utilisation de l'oxygène. Lors de la SEP, le métabolisme respiratoire aérobie utilisateur d'oxygène et producteur d'énergie est court-circuité. Ainsi, pour un effort donné, il y aurait intervention prématurée de la glycolyse anaérobie (consommation précoce des réserves énergétiques). En évoluant, la SEP peut entraîner des troubles ventilatoires restrictifs avec déficit en oxygène et augmentation du gaz carbonique dans le sang (hypercapnie).

- Avec le temps, les spasticités s'installent chez les patients atteints. La consommation d'énergie est donc plus importante pour un muscle hypertonique que pour un muscle hypotonique. Par ailleurs, lorsqu'il existe une ataxie (difficulté à tenir l'équilibre), les muscles sont plus sollicités et souffrent d'un surcroît de travail à l'origine d'une fatigue musculaire.
- En fonction de certaines localisations des plaques de sclérose, les centres de la régulation du cycle « veille-sommeil » peuvent être altérés ; il n'est pas rare d'observer tantôt l'insomnie, tantôt l'hypersomnie. L'insomniaque est souvent fatigué ; l'hypersomniaque qui dort en excès jour et nuit assimile souvent cette manifestation à une fatigue irrépressible.

Pour traiter au mieux la fatigue, il est important de détecter son origine. Par ailleurs, des outils simples sont parfois utilisés pour mesurer et quantifier cette fatigue : ce sont les échelles de la fatigue. Il en existe quatre : fatigue severity scale (FSS), fatigue impact scale (FIS), fatigue descriptive scale (FDS), l'échelle visuelle analogique (EVA), et les échelle multidimensionnelles anglo-saxonnes. [18]

- La douleur :

La douleur est un symptôme fréquent au cours de la SEP et est directement liée aux lésions de démyélinisation. Près d'une personne sur deux en souffre au cours de la maladie. La douleur n'est pas que physique, elle est parfois morale (solitude, handicap, etc.). Des douleurs peuvent apparaître précocement dès les premières poussées ou plus tard au cours de l'évolution de la maladie. On distinguera les différents types de douleurs fréquemment rencontrées au cours de la SEP :

- Les douleurs neurogènes sont celles en rapport avec une lésion du système nerveux. Elles comportent des douleurs spontanées paroxystiques (décharges électriques) et continues (brûlures) et des douleurs provoquées (hyperalgie ou allodynie provoquée par une stimulation normalement non nociceptive comme par exemple le toucher de la peau).
- Les douleurs mécaniques qui sont maximales en fin de journée, calmées par le repos, ne réveillant pas la nuit et provoquées par la mobilisation.
- Les douleurs inflammatoires qui surviennent surtout la nuit, souvent articulaire, avec un dérouillage matinal qui diminue à la mobilisation. La tendinite qui guette l'utilisateur intensif du fauteuil roulant peut avoir une origine mécanique avant

de devenir inflammatoire. Ce sont des douleurs dues à la spasticité et à la position assise prolongée.

- Les douleurs psychogènes dont le diagnostique se fait souvent en équipe après une démarche classique qui aura éliminé par les examens cliniques et paracliniques une cause évidente somatique.

La douleur étant une sensation subjective ressentie par le malade, l'équipe soignante doit essayer d'objectiver cette souffrance et la quantifier. On peut la mesurer à l'aide d'échelles de mesure. Il existe trois échelles unidimensionnelles : l'échelle visuelle analogique (EVA), l'échelle verbale simple (EVS) et l'échelle numérique (EN). Il existe également des échelles multidimensionnelles. [19]

#### 1.5.10 L'échelle EDSS : outil d'évaluation du handicap

L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) est un outil d'évaluation du handicap, spécifique à la SEP. Elle est utilisée par la grande majorité des neurologues, ce qui leur permet d'avoir un langage commun pour décrire l'état de handicap d'un patient. Elle sert, en outre, de référence dans le suivi des malades.

Elle analyse de façon systématique la gêne éprouvée par le patient en ce qui concerne les différents symptômes présentés (équilibre, signes sensitifs, moteurs, visuels, urinaires, et intestinaux). Le médecin effectue un examen neurologique complet des différentes fonctions et leur affecte une note selon l'importance de l'atteinte. La difficulté à marcher est aussi évaluée. En fonction des résultats, un score est établi et analysé : il permet d'évaluer le niveau de handicap. Ce score global allant de 0 à 10 est appelé EDSS. [12]

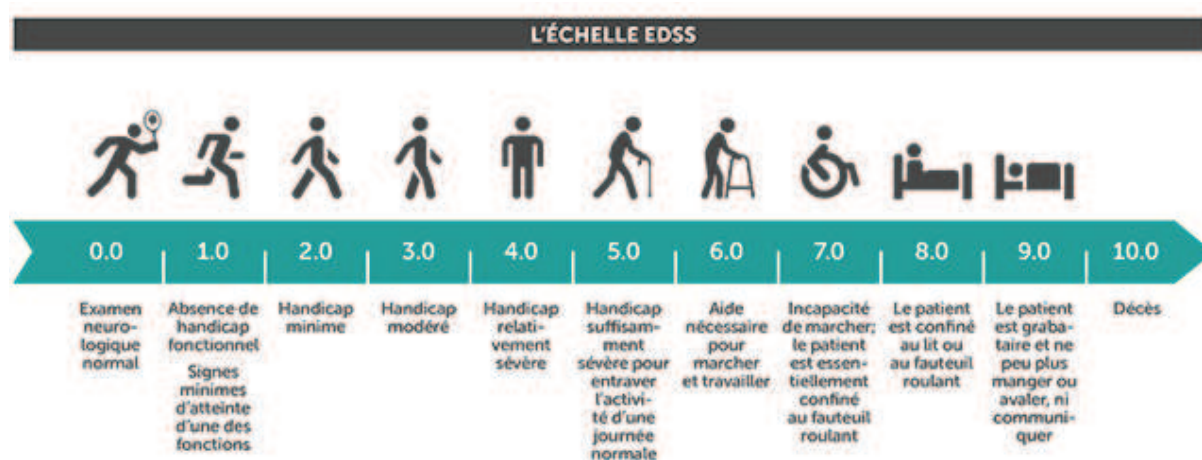


Figure 5 : Score EDSS (Expanded Disability Status Scale) [20]

## **1.6 Les causes de la sclérose en plaques : une maladie multifactorielle**

On parle d'une maladie multifactorielle, car plusieurs mécanismes sont supposés être à l'origine de la maladie. Dès le début du 20<sup>ème</sup> siècle, Jean-Martin Charcot avait observé que le stress pouvait déclencher des poussées, puis s'en est suivi une théorie virale qui n'a jamais pu être confirmée. Enfin, plusieurs scientifiques ont fini par se pencher sur les facteurs de prédisposition génétique qui jouent indéniablement un rôle dans le déclenchement de la maladie, sans atteindre toutefois l'importance que la génétique peut avoir dans certaines maladies neuro-dégénératives, dès lors, le rôle des facteurs environnementaux prend toute son importance. Quoi qu'il en soit, la SEP est considérée dans le monde médical comme étant l'une des maladies les plus énigmatiques.

### **1.6.1 Facteurs génétiques et hérédité**

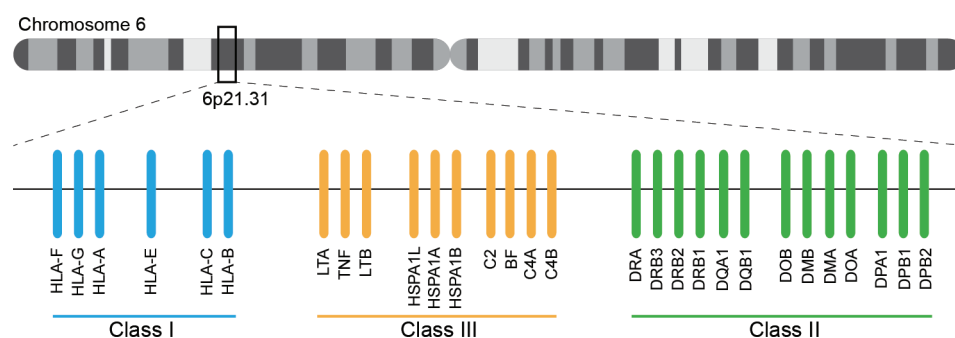
La SEP n'est pas une maladie héréditaire dans laquelle la mutation d'un ou plusieurs gènes suffit à provoquer la maladie et à la transmettre à la descendance. Il peut cependant exister plusieurs cas de SEP au sein d'une même famille. En effet, 10% des personnes affectées par la maladie ont un membre de leur famille atteint. Chez les vrais jumeaux qui ont la même carte d'identité génétique, lorsqu'un des jumeaux est atteint par la maladie, celle-ci est présente chez l'autre jumeau dans un quart des cas. Si la cause de la maladie était exclusivement génétique, en cas d'atteinte d'un jumeau, le second devrait être toujours atteint. Cela suggère l'importance des facteurs environnementaux dans le déclenchement et/ou l'entretien de la maladie, associés aux facteurs de susceptibilité génétique. [6]

Le rôle des facteurs génétiques n'est pas encore parfaitement connu. Les scientifiques pensent aujourd'hui que le développement d'une SEP n'est pas lié à l'existence d'un gène pathologique précis, comme dans la myopathie de Duchenne ou encore la mucoviscidose. Les recherches dans ce domaine sont plutôt orientées sur l'association de divers gènes déterminant le fonctionnement de certains mécanismes biologiques (immunitaires notamment), dont la convergence constitue pour un individu une susceptibilité plus ou moins prononcée à développer la SEP. La SEP est une maladie dite à « hérédité complexe » dans laquelle interagissent des facteurs propres à l'individu et des facteurs liés à l'environnement. [21]

Ces dernières années, la recherche génétique a connu de grandes avancées. Quatre structures protéiques pourraient être concernées dans le cadre de la programmation génétique des anomalies immunitaires : les gènes du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) également appelé HLA (histocompatibility leucocyte antigen), le récepteur cellulaire des lymphocytes T (TCR), les immunoglobulines (Ig), et la protéine basique myélinique (PBM). [21]

### Implication du CMH ou HLA :

L'association des gènes de la région du CMH avec la SEP est connue depuis les années 1970 et constitue la piste la plus sérieuse en expliquant 10 à 60 % du risque génétique. Le CMH est une région du génome située sur le chromosome 6p21 dont les gènes codent pour des glycoprotéines de surface hautement polymorphiques impliquées dans la reconnaissance immunitaire du soi et du non soi. Ces glycoprotéines se trouvent à la surface des cellules présentatrices d'antigène (CPA) et permettent d'activer les lymphocytes T. Les gènes de cette région sont divisés en trois groupes : CMH de classe I, II, et III (voir figure 6). De nombreuses études ont pour but d'établir une corrélation entre la SEP et certains groupes HLA. En effet, certains gènes localisés dans ces groupes possèdent des formes particulières (allèles) qui favorisent la survenue de la maladie. Ainsi, plusieurs études ont montrés une association plus fréquente de la SEP avec les groupes HLA A, B, C DQA1, DQB1 et DRB1. L'association la plus forte avec la SEP était l'allèle DRB1\*15-01. L'allèle HLA DRB1\*15-01 augmenterait la sévérité de la SEP en augmentant le nombre de lésions T2 conduisant à une diminution du volume cérébral et des performances cognitives. Les individus porteurs de cet allèle présentent un risque de développer la maladie augmenté de 3 à 4 fois. [22] [23] [24]



**Figure 6 : Région du CMH située sur le chromosome 6 [153]**

### Implication du TCR :

Les lymphocytes T dirigés contre la PBM ont été isolés du sang de patients atteints de SEP et de sujets sains. On constate qu'ils sont nettement plus nombreux chez les patients atteints de SEP que chez les sujets témoins, de plus, ils sont fréquemment activés, prêts à identifier la PBM.

### Implication des Ig :

Divers travaux ont montrés que certaines sous classes d'IgG étaient plus fréquemment sécrétées par les lymphocytes B chez les patients atteints de SEP que chez un individu sain. Une association entre les gènes programmant ces IgG et l'existence d'une SEP a été recherchée, mais les résultats sont discordants et ne permettent pas de conclure. Ceci s'explique par l'origine ethnique différente des patients, la complexité et la diversité des réponses immunitaire en fonction de chaque personne, et enfin parce que la SEP est vraisemblablement déclenchée par plusieurs antigènes.

### Implication de la PBM :

La PBM joue un rôle important pour maintenir la stabilité de la myéline et pour enclencher les processus biochimiques de sa réparation après sa destruction. Des recherches récentes tentent de mettre en évidence une éventuelle association entre la SEP et les différents gènes qui encodent les diverses protéines constitutives de la myéline. Jusqu'à présent certains résultats semblent intéressants, montrant une association significative entre le gène de la PBM sur le chromosome 18 et l'existence d'une SEP dans les familles multiplex. [21]

A ce jour, plus de 110 gènes ont été identifiés comme étant associés à la SEP, mais aucun à ce jour n'influence de façon déterminante son déclenchement. Ces gènes sont des facteurs de susceptibilité qui rendent certaines personnes plus vulnérables à des facteurs environnementaux, mais ils ne suffisent pas à eux seuls à déclencher la maladie, ils y prédisposent seulement. [22]

## **1.6.2 Répartition géographique et études des migrations de populations**

La répartition de la SEP à travers le monde est très inégale. La prévalence croît dans chaque hémisphère, lorsque l'on s'éloigne de l'équateur vers les pôles (au dessus de 40

degrés de latitude). En 1980, le neurologue américain John F. Kurtzke a identifié trois zones (carte des zones de prévalence en annexe 3) :

- Une zone de forte prévalence (dite aussi zone à haut risque) où les taux de prévalence sont supérieurs à 30 cas pour 100 000 habitants. Elle se situe au dessus de 40 degrés de latitude sud. Sa limite supérieure est mal connue. Dans cette zone, certaines régions du nord de l'Ecosse, de la Scandinavie ou du Canada ont des taux de prévalence très élevés qui atteignent 200 cas pour 100 000 habitants.
- Des zones de moyenne prévalence (entre 5 et 30 cas pour 100 000 habitants) qui correspondent au sud de l'Europe et au pourtour méditerranéen, au sud des Etats-Unis et de l'Australie.
- Des zones de faible prévalence, proche de l'équateur (Asie et Afrique), où les taux sont inférieurs à 5 cas pour 100 000 habitants.

Mais ces différences de prévalence doivent être nuancées. Il existe de fortes disparités régionales, comme le montrent les études épidémiologiques en Sicile et en Sardaigne, où les chiffres sont supérieurs à ceux de la zone méditerranéenne. Ainsi, au sein d'une même zone, la prévalence n'est pas toujours homogène. Cette hétérogénéité conduit à s'interroger sur le rôle respectif des facteurs ethniques et des facteurs environnementaux dans les causes de la SEP. En effet, la SEP touche plus fréquemment les personnes ayant une ascendance nord-européenne. Elle est presque inconnue chez certaines populations comme les Inuits, les Tsiganes roumains, les Lapons Norvégiens, les aborigènes d'Australie ou les Maoris de Nouvelle-Zélande. Ainsi, les origines ethniques et la géographie semblent interagir de façon complexe en influençant les chiffres de la prévalence dans les différentes parties du monde.

Les études portant sur les migrations de populations indiquent que le risque statistique de développer la maladie augmente lorsqu'on quitte une région où le taux de prévalence de la maladie est faible pour une zone où ce taux est plus élevé. Toutefois, cette modification du risque semble dépendre de l'âge de la migration. Les personnes déménageant avant l'âge de quinze ans ont une augmentation nette du risque de développer une SEP, et ceci d'autant plus que la migration a lieu précocement. Pour ceux qui déménagent après l'âge de quinze ans, ce changement ne concernera que la

génération suivante, s'ils ont des enfants. Tout en soulignant la relation complexe qui existe entre les facteurs environnementaux et génétiques qui prédisposent au développement de la SEP, ces études tendent à démontrer que la SEP pourrait être provoquée par une exposition précoce à un déclencheur environnemental chez des individus prédisposés génétiquement. [4]

Bien que la prédisposition génétique explique l'augmentation du risque de développer la SEP dans les familles touchées, elle ne suffit pas à expliquer les variations géographiques de la fréquence de la maladie et le changement de risque lié à la migration des populations. Nous allons voir le rôle des facteurs infectieux et non infectieux.

### **1.6.3 Liens avec les infections virales et la vaccination**

- Relation entre la SEP et les infections virales

Les scientifiques ont longtemps cherché un agent infectieux qui pourrait provoquer la SEP. Deux hypothèses virales ont été proposées dans la SEP :

- La première hypothèse (dite « hypothèse d'hygiène ») suppose qu'une succession d'infections par différents pathogènes durant l'enfance protégerait contre la maladie alors qu'un primo-contact avec ces mêmes virus à l'âge adulte déclencherait une SEP. En effet, une exposition tardive ou faible du système immunitaire aux agents infectieux favoriserait le développement de maladies auto-immunes ou allergiques. Cette hypothèse est à l'heure actuelle la plus fédératrice.
- La seconde hypothèse (dite « hypothèse de prévalence »), défendue par J.F Kurtzke (1926-2015), professeur de neurologie, postule qu'un pathogène fréquent dans les régions présentant une forte prévalence de la SEP serait à l'origine de la maladie. Ce pathogène serait répandu et causerait une infection persistante asymptomatique, jusqu'à l'apparition dans de rares cas, plusieurs années après l'infection primaire, de symptômes neurologiques. [25] [26]

De nombreux virus ont été mis en cause, y compris ceux de la rage, de l'herpès, de la rougeole, de la rubéole, des oreillons, certains rétrovirus comme l'HTLV-1, entre autres.

L'agent bactérien *Chlamydia pneumoniae* à l'origine d'infections respiratoires a également été soupçonné, mais son rôle n'a jamais été vraiment prouvé. Les essais de réactions en chaîne par polymérase (PCR) ont démontré la présence de cette bactérie dans le LCR de 97% des patients atteints de SEP contre 18% des patients témoins. [27]

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) responsable de la mononucléose infectieuse, de la famille des  $\gamma$ -herpèsvirus, est le virus le plus souvent évoqué pour son implication possible dans la pathogénèse de la SEP. Plusieurs études ont prouvé qu'il existe probablement un lien entre ce virus et l'apparition de la maladie. Il infecte plus de 90% de la population. La plupart du temps la primo-infection, asymptomatique, a lieu dans la petite enfance. Cependant, l'infection à EBV peut être plus tardive, survenant à l'adolescence, caractérisée alors par une mononucléose infectieuse (MI). Une méta-analyse a démontré que le risque relatif de développer une SEP pour un individu ayant souffert de MI était 2,3 fois plus élevé que chez un sujet EBV+ n'ayant pas présenté de MI, et 20 fois plus élevé que chez une personne non infectée par EBV. On sait aussi que les taux d'anticorps dirigés contre EBV est significativement augmenté dans le sang des personnes qui vont développer une SEP au cours des années suivantes. Ainsi, un mauvais contrôle de l'EBV par le système immunitaire pourrait expliquer la survenue d'une SEP à distance.

Le virus de l'herpès HHV6, de la famille des  $\beta$ -herpèsvirus, est également soupçonné d'être impliqué dans la survenue de la SEP. Une réactivation contre HHV6 dans le sang et le LCR des patients atteints de SEP a été mise en évidence par plusieurs études. Cependant ces résultats sont controversés car les infections par le HHV6 sont extrêmement fréquentes. [28]

A ce jour, la piste infectieuse n'est encore officiellement qu'une hypothèse. Pourtant, certains scientifiques demeurent convaincus qu'un agent infectieux pourrait être impliqué dans le déclenchement de la maladie.

- Relation entre la SEP et la vaccination

La vaccination, acte individuel de protection pour un bénéfice épidémiologique collectif, a permis le recul, voire la disparition de maladies infectieuses dont les conséquences sont dramatiques, tout particulièrement dans les pays non industrialisés. A ce jour, une grande partie de la population générale ne sait pas ce que sont les maladies ainsi prévenues comme le tétanos, la diphtérie, ou encore les infections systémiques

à *Haemophilus influenzae* sérotype b. L'attention est désormais focalisée avant tout sur les manifestations cliniques rapportées après la vaccination. On assiste aujourd'hui en France à une baisse de confiance de la population, relayée par les médias, vis-à-vis de la politique vaccinale. L'utilité de certains vaccins et la sécurité des vaccins en général sont remises en question par une partie de la population et du corps médical. Plus particulièrement, sont visés les vaccins à adjuvants aluminiques. Cette situation, à l'origine de débats, rapports et publications contradictoires, est liée à la description d'une lésion histologique post-vaccinale appelée myofasciite à macrophages (MFM). Il s'agit d'une entité histologique caractérisée par des dépôts d'aluminium dans le tissu musculaire accompagnée d'une symptomatologie complexe tels que de myalgies, d'arthralgies, de fatigue et de troubles cognitifs. [29]

Depuis les années 1990 est née l'hypothèse d'une association possible entre la SEP et le vaccin contre l'hépatite B. Une stimulation excessive du système immunitaire par ce vaccin a été avancée comme facteur déclenchant de la maladie. À partir de deux sources de données, celles du système national d'assurance maladie (CNAM) et du système de pharmacovigilance de l'ANSM (Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé), le Dr Dominique Le Houézec, conseiller médical du réseau REVAHB (Réseau vaccin hépatite B : association des victimes du vaccin hépatite B), identifie une augmentation de 65 % des cas de SEP dans les années 1995-1996, soit deux ans après la campagne de vaccination de masse contre l'hépatite B qui a eu lieu en 1994. Les données chiffrées disponibles en France sont en faveur d'un lien de causalité entre l'événement vaccination hépatite B et l'apparition de SEP, avec une corrélation maximale dans les deux années suivant la vaccination. Les autorités françaises ont débuté une campagne de vaccination en 1994 de tous les élèves de classes de 6<sup>e</sup>, puis des nourrissons et adolescents. Une campagne qui est allée au-delà des objectifs attendus : au total, environ 20 millions de personnes ont été vaccinées. Pour cette analyse rétrospective publiée dans « *Frontiers in Autoimmunity* » le Dr Le Houézec a comparé les chiffres officiels issus des deux bases de données nationales indépendantes.

Selon les données de la CNAM, le nombre de SEP était très stable d'environ 2 500 nouveaux cas chaque année jusqu'en 1993. À compter de 1996, il est apparu une augmentation progressive du nombre de nouvelles SEP enregistrées, jusqu'à 4 500 cas

en 2003, un chiffre qui est resté stable depuis. L'incidence annuelle qui était de  $5,3/10^5$  assurés sociaux jusqu'en 1993 passe ainsi à  $8,7/10^5$  dix années plus tard.

Les travaux scientifiques actuellement disponibles sont nombreux, mais ne suffisent pas à établir un lien de causalité direct entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue ou l'aggravation d'une SEP. En effet, on peut expliquer les augmentations de cas de SEP par l'amélioration des techniques de diagnostic (notamment l'augmentation du recours à l'IRM dans les années 1990) et par la mise à disposition du traitement par l'interféron qui a incité plusieurs patients à déclarer leur maladie pour en bénéficier. Cependant, les résultats statistiques sont une chose et les cas individuels en sont une autre. Des coïncidences troublantes ont pu être observées et sèment le doute quand à l'innocuité de ces vaccins. En attendant de nouvelles études épidémiologiques, une analyse méticuleuse de chaque cas est nécessaire afin d'étudier le bénéfice/risque d'une telle vaccination. [30] [31]

#### **1.6.4 Facteurs environnementaux : diététique et mode de vie**

« Quand les faits que l'on rencontre sont en opposition avec les théories régnantes, il faut accepter les faits et abandonner les théories » *Claude BERNARD (1813-1878), médecin physiologiste.*

L'influence de facteurs environnementaux dans le déclenchement de la SEP est soutenue par différents arguments. Premièrement, la différence de répartition du nombre de personnes atteintes de SEP entre les pays du nord et les pays du sud et au sein d'un même pays illustre particulièrement bien le rôle d'un éventuel déclencheur environnemental. Deuxièmement, sous une même latitude, la fréquence de la maladie est plus élevée dans les pays à fort développement économique. Par exemple, le Japon est un pays où la fréquence de la maladie est relativement élevée alors que globalement en Asie la maladie est plutôt rare. D'ailleurs, la fréquence de la maladie a augmenté en Asie ces dernières années et ceci de façon concomitante au développement économique. Ceci peut s'expliquer par un meilleur accès aux soins médicaux et donc un dépistage plus performant et une meilleure prise en charge de la maladie. Mais on peut aussi imaginer que cette augmentation de fréquence est en relation avec l'industrialisation, le

mode de vie urbain, la pollution, les changements d'habitudes alimentaires, le recours aux antibiotiques, aux déparasitants, et bien d'autres paramètres. [6]

#### **1.6.4.1 Impact de la nutrition et de la diététique**

Y'a t'il des facteurs nutritionnels impliqués dans la SEP ? Le risque de développer une SEP semble être lié au lieu et au mode de vie, donc à l'influence probable de facteurs nutritionnels. La migration d'une zone de forte incidence vers une zone de faible incidence avant l'âge de 15 ans diminue le risque, mais cette migration à un âge plus élevé n'a pas d'influence. Ainsi, ce fait prouve que les facteurs environnementaux nutritionnels au jeune âge, variables selon le lieu et le mode de vie, pourraient intervenir dans la genèse de la maladie.

L'obésité du jeune adulte semble être un facteur de risque de développer une SEP. En effet, une étude cas témoins suédoise suggère une association positive et significative entre l'élévation de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) à l'âge de 20 ans et le risque de développer une SEP. Ce risque étant d'autant plus important que l'IMC est élevé. Cette étude a été confirmée par une autre étude de cohorte nord américaine de plus grande ampleur associant également d'autres facteurs (notamment le tabagisme) pour des patients avec IMC > 30.

Il apparaît dans de nombreuses études que le maintien d'un taux de vitamine D suffisant, par une exposition solaire adaptée et/ou des apports alimentaires suffisants, est important en prévention du risque de SEP (se référer au paragraphe 1.6.4.2 « exposition solaire et carences en vitamine D »).

Parmi les facteurs nutritionnels potentiellement impliqués dans la SEP, la consommation de lait évoquée dans un rapport de 1976. Ce rapport soulignait la corrélation nette entre la production et la consommation de lait au niveau mondial, et l'incidence de la maladie. De la même façon, Malosse et al. en 1992 évoquaient ce lien dans une enquête menée dans 27 pays sur 29 populations différentes, par la mise en évidence d'une corrélation positive forte entre la consommation de lait sous forme liquide et prévalence de la SEP. Cette liaison était plus faible mais significative pour la consommation de crème et de beurre, mais non significative pour le fromage.

Certains auteurs évoquaient l'imputabilité probable de carences vitaminiques dans le développement de la SEP. Ainsi, la consommation de vitamines anti-oxydantes pourrait réduire le risque, par diminution des lésions neuronales induites par les radicaux libres.

De même, une supplémentation en vitamines B12 pourrait être protectrice du fait du risque d'altération neuronale en cas de carence. Malheureusement, il n'existe pas à ce jour d'étude réellement probante sur la liaison potentielle entre l'apparition de la SEP et une insuffisance vitaminique pouvant justifier un dépistage systématique des carences et une supplémentation spécifique.

Enfin, l'influence potentielle de certaines habitudes alimentaires ou régimes d'éviction spécifiques dans l'apparition de la SEP est soupçonnée. Pour certains auteurs un régime pauvre en acides gras saturés, riche en acides gras polyinsaturés pourrait être protecteur. Néanmoins, le bénéfice potentiel d'un régime spécifique en prévention de l'apparition de la maladie, tel une supplémentation en AG n-3 par exemple, n'a pas été prouvé à ce jour.

L'hypothèse d'une responsabilité du gluten dans l'apparition de la SEP a été évoquée en raison de similitudes en IRM de certaines lésions observées dans la SEP et la maladie cœliaque. Cette hypothèse a été réfutée par d'autres études qui n'ont pas retrouvé de modification morphologiques de la muqueuse intestinale ou de présence d'anticorps spécifiques chez les patients atteints de SEP. [32]

Désormais, la recherche de l'origine de certaines maladies est de plus en plus axée sur la qualité de notre microbiote ou flore intestinale. En effet, au cœur de notre corps se niche la flore digestive, organisée en un écosystème extrêmement complexe, elle conditionne notre état de santé. Lorsque la flore bactérienne intestinale se déséquilibre, cela peut se répercuter dans l'organisme tout entier. Celle ci est influencée par l'environnement, notamment par l'alimentation, le stress, ou encore les traitements antibiotiques. Maintenir son équilibre est indispensable pour la santé ! A ce sujet, une étude publiée en 2015 montre que les facteurs alimentaires et le mode de vie peuvent exacerber ou améliorer les symptômes de la SEP en modulant l'état inflammatoire de la maladie. Des habitudes alimentaires ou un mode de vie ayant une action pro-inflammatoire ou anti-inflammatoire ont une action sur le métabolisme cellulaire et le microbiote intestinal. En effet, ce qui augmente l'inflammation sont des régimes hypercaloriques de style occidental, caractérisés par une alimentation riche en sel, mais aussi en graisse animale, viandes rouges, boissons sucrées, et en aliments frits, ainsi qu'une consommation en faibles quantités de fibres alimentaire et un manque d'exercice physique. Ce type de régime augmente le métabolisme des cellules humaines vers les voies de la biosynthèse,

y compris celles des molécules pro-inflammatoires et conduit à un microbiote intestinal dysbiotique, à une altération de l'immunité intestinale et à une inflammation systémique de faible intensité. À l'inverse, les régimes basés sur une activité physique et une faible teneur en calories, particulièrement riches en légumes, fruits, légumineuses, poissons, prébiotiques et probiotiques agissent sur les récepteurs nucléaires et les enzymes qui régulent le métabolisme oxydatif, régulent négativement la synthèse des molécules pro-inflammatoires et rétablissent ou maintiennent un équilibre de la flore intestinale. [33]

#### **1.6.4.2 Impact du mode de vie**

##### **1.6.4.2.1 La pollution électromagnétique**

A l'heure où la pollution électromagnétique atteint son paroxysme, on observe dans les pays industrialisés, des taux de plus en plus élevés d'atteinte du système nerveux, notamment de cas de SEP. Dès 1965, le Docteur Jean Pierre MASCHI a été le premier scientifique à avoir pris conscience de cette nouvelle pollution. En 1968, il a été radié à vie par le Conseil de l'Ordre des Médecins pour « charlatanisme ». En 1990, il a été amnistié par le président de la république et en 2002 il a été réhabilité. Dès 1967, il a commencé à soigner des centaines de patients atteints de rhumatisme et de SEP en leur apportant une amélioration. Il était convaincu que ces deux affections étaient liées à l'électromagnétisme artificiel. La thérapie recommandée par le Docteur Maschi à ses patients atteints de SEP consistait à prendre des douches froides et augmenter le contact pieds nus sur le sol pour obtenir une saine « mise à la terre » de leur organisme. Il proposait notamment à ses patients de s'éloigner le plus possible des champs électromagnétiques (CEM) artificiels, d'éviter les vêtements pouvant produire des champs électrostatiques (nylon, tergal, fibres synthétique), de marcher au moins une demi heure par jour à pieds nus sur le gazon et de prendre des douches fréquentes afin d'évacuer les charges électriques accumulées à la surface de la peau.

La pollution électromagnétique et son impact sur le bien être est à ce jour reconnue, comme sont reconnues la pollution de l'ozone ou des pesticides, mais le lien entre cette pollution et la SEP n'est toujours pas reconnu officiellement. Cependant, le lien entre cette pollution électromagnétique et les maladies neurodégénératives est peu à peu reconnu par la recherche indépendante. Le Docteur MASCHI a fait dans son livre intitulé

« Sclérose en plaques et pollution électromagnétique » publié en 2014, un recueil des résultats des recherches scientifiques en faveur de sa théorie :

- La littérature scientifique révèle en effet que les CEM fragilisent la BHE, permettant l'invasion des toxiques et des lymphocytes dans le SNC. Elle nous apprend également que les CEM potentialisent l'effet négatif des métaux lourds et des bactéries qui envahissent le SNC lors de poussées. Il y a donc un effet itératif et exponentiel des CEM.
- La science révèle également que les CEM ont également une action délétère sur l'ADN animal et humain. En effet, une étude européenne portant sur la 3G nommée « REFLEX », menée des années 2000 à 2004, financée par 7 états européens et coordonnée par le Pr Frantz Acilkofee, démontre qu'une exposition chronique de très faible intensité aux CEM de la téléphonie mobile provoque des ruptures simples et doubles de brins d'ADN sur les cellules humaines. Par ailleurs, une étude scientifique chinoise suggère que l'exposition aux rayonnements de radiofréquence à 1800 Mhz pourrait causer des dommages oxydatifs à l'ADN mitochondrial dans les neurones corticaux cultivés primaire.
- Le Professeur Luc Montagnier, prix nobel de médecine en 2008 et co-découvreur du virus du sida, voit dans le stress oxydant des CEM une co-responsabilité de la mutation de l'ADN et de l'atteinte du système immunitaire, lui donnant un rôle très important dans l'augmentation de la fréquence des maladies neurodégénératives. Il pense que le stress oxydatif provoqué par une pollution environnementale d'ondes électromagnétiques attaque notre organisme pouvant être la cause d'un certain nombre de maladies. Il est à l'origine de la théorie de la « mémoire de l'eau ». En effet, avec son équipe de chercheurs, il a mené plusieurs expériences depuis 2005 révélant que l'ADN des bactéries et des virus émet des radiations électromagnétiques dans l'eau. Ces ondes électromagnétiques sont détectées dans des dilutions aqueuses élevées d'ADN de bactéries et de virus pathogènes ainsi que dans le plasma sanguin des patients souffrant de maladies dégénératives chroniques.

Dans une dépêche de l'AFP (Agence France Presse) du 9 juin 2012, au sujet d'un colloque de scientifiques organisé au sujet de l'eau de Lourdes, le Pr Montagnier expose ses théories sur l'influence des ondes électromagnétiques de très basse fréquence sur la santé. Il a rappelé les « perturbations » (maladies

neurodégénératives, cancers, etc.) que les ondes électromagnétiques pouvaient provoquer dans le corps humain.

- Dès 2006, la chercheuse Magda Havas révélait le lien entre ce qu'elle appelle « l'électricité sale » produite par les ordinateurs, le wifi, les lampes fluocompactes et la SEP. A travers son étude elle observe chez les sujets malades une amélioration des symptômes après la pose de filtres graham/stetzer qui améliore la qualité du courant électrique.
- Dans un article de presse du « Dauphiné libéré » du 29 juillet 2009, le Pr Dominique Belpomme, oncologue à l'hôpital Georges Pompidou à Paris, déclare : « fatigue, insomnie, dépression, mais potentiellement aussi risque de SEP, ou bien de maladie d'Alzheimer chez des sujets jeunes seraient liés à l'influence de ces CEM ».

Dans une interview parue en décembre 2011, le Pr Dominique Belpomme déclare à nouveau : « J'ai deux cas de SEP déclenchée après l'utilisation prolongée du téléphone cellulaire. Les liens de causalité avec les CEM sont très possibles ». Le Professeur a la certitude que c'est l'addition des différentes sources de CEM (antennes relais, en passant par les lignes haute tension, le wifi, etc.) qui provoque l'électrohypersensibilité. [34]

#### 1.6.4.2.2 Exposition solaire et carence en vitamine D [35]

Existe-t-il un lien entre les carences en vitamine D et la survenue de la SEP ? Il semblerait que oui et la littérature dans ce domaine est très riche. La vitamine D est incontournable et possède de multiples vertus, elle contribue à une bonne santé au niveau musculo-squelettique, cardio-métabolique, cérébral, psychique, immunitaire, cellulaire et génétique. A l'heure actuelle, nous disposons de données qui suggèrent que la déficience en vitamine D est associée à une augmentation du risque de plusieurs maladies du SNC, notamment les maladies de Parkinson, Alzheimer, la dépression saisonnière, ou encore la schizophrénie et la SEP. Des récepteurs de la vitamine D sont présents sur de nombreux organes (peau, muscles, os, intestins, etc.) mais également dans le SNC et sur les lymphocytes T, lymphocytes B et les cellules présentatrices d'antigène. La principale source de vitamine D est l'ensoleillement (15 min par jour suffisent à produire l'apport endogène quotidien). La part apportée par l'alimentation est moindre.

Il a été révélé que plus on s'éloigne de l'équateur, et donc des régions bénéficiant du meilleur ensoleillement, plus le nombre de personnes atteintes par la SEP augmente. Cela se vérifie même à l'échelle d'un pays comme la France, où les cas sont significativement moins nombreux dans les régions du sud. Il apparaît dans la littérature que plus le taux sérique de vitamine D est bas, plus le risque de SEP augmente. De plus, le taux sérique influence le taux de rechute, il est en effet plus bas durant les rechutes que durant les rémissions de la maladie. Au fil des découvertes sur la vitamine D, il apparaît évident qu'elle a un rôle à jouer tant dans la prévention que dans le cours de la maladie.

Il existe une étude qui a mis en évidence une réduction de 41% du risque de SEP chez les femmes prenant 400 UI par jour de vitamine D par rapport à celles n'ayant recours à aucune supplémentation [36].

Il a été révélé que le taux de vitamine D néonatal influence le risque de SEP. Une insuffisance de vitamine D in utero est associée à un risque accru de SEP. Compte tenu de la forte prévalence de l'insuffisance de vitamine D chez les femmes enceintes, cette observation peut avoir une grande importance en santé publique [37].

Le Pr Pierrot-Desseilligny, du service de neurologie de l'hôpital de la Salpêtrière, a mesuré le taux sérique de 167 patients parisiens atteints de SEP. Il en résulte une déficience en vitamine D chez 83% des patients. Seuls 5% des patients atteignaient la plage optimale des 40 à 60 ng/ml.

Chez l'homme, la supplémentation de doses élevées de vitamine D (en moyenne 14 000 UI/j pendant un an) a réduit de façon spectaculaire le taux de rechute chez des personnes atteintes de SEP, comparativement à celles qui prenaient la dose de 1000 UI/j (41% versus 17%).

Selon une étude récente, la vitamine D semble contribuer au contrôle du gène DRB\*1501 connu pour accroître le risque de SEP (voir paragraphe 1.6.1 « facteurs génétiques et hérédité»). En Grande-Bretagne, environ 1 personne sur 1000 est susceptible de développer une SEP. Le chiffre passe à 1 personne sur 300 parmi celles qui sont porteuses d'une copie du gène à risque DRB\*1501, et même à une personne sur 100 parmi celles qui ont hérité de leurs parents deux copies de ce gène. Chez les personnes porteuses de ce gène associé à la SEP, il semble que la vitamine D joue un rôle crucial. En

effet, il se pourrait que le gène en question ne puisse fonctionner correctement en cas de niveaux insuffisants de vitamine D [38].

La forme active de la vitamine D joue un rôle immunomodulateur complexe. La SEP est une maladie faisant intervenir le système immunitaire se caractérisant par une prédominance de la voie immunitaire de type Th1. Grâce à ses propriétés immunomodulantes, la vitamine D se montre capable de restaurer une meilleure balance Th1/Th2, ce qui ne peut qu'influer favorablement le cours de la maladie. La vitamine D régule certaines cytokines, soit en stimulant leur production, comme celle de l'IL-10 (anti-inflammatoire) qui diminue le taux de prolifération des cellules Th1, soit en inhibant leur sécrétion, comme celle de l'IL-6 (pro-inflammatoire) qui en excès exacerbe les processus inflammatoires. Ces différentes actions permettent d'expliquer les effets préventifs de la vitamine D sur le développement des maladies auto-immunes. Cette action sur le système immunitaire induite par la vitamine D a déjà été démontrée dans d'autres pathologies auto-immunes comme le diabète insulino-dépendant et la maladie de Crohn, ou encore certains cancers. [35] [39]

#### 1.6.4.2.3 Exposition au tabac et au stress

Le tabagisme est un des facteurs environnementaux incriminés dans le déclenchement de nombreuses pathologies. Il serait impliqué dans le déclenchement de la SEP chez des personnes ayant une susceptibilité génétique. Les mécanismes par lesquels le tabac favorise la SEP sont mal connus, multiples et complexes car le tabac renferme plus de 1000 composés chimiques. Il est admis que la nicotine serait capable de modifier la perméabilité de la BHE favorisant ainsi le passage de lymphocytes et de composés toxiques pour la myéline et le cerveau. De plus, la nicotine serait capable d'induire la production de monoxyde d'azote (NO) endogène qui participerait à l'altération de la gaine de myéline.

D'après une méta-analyse qui reprend les résultats de 6 études prospectives et rétrospectives les plus pertinentes sur le sujet, il y aurait un risque 1,2 à 1,5 fois plus important de développer une SEP chez les fumeurs que chez les non fumeurs.

Il apparaît au travers des différentes études, que le tabagisme serait capable d'accélérer le passage du premier événement démyélinisant en SEP certaine, et de favoriser la transformation des formes rémittentes en formes secondairement progressives. Il est

associé à une progression rapide de l'incapacité dans la SEP ainsi qu'une progression radiologique (atrophie cérébrale plus importante chez les fumeurs). Il existe notamment une relation dose-réponse entre le degré de tabagisme et la SEP, c'est à dire que le risque de développer la maladie augmente avec le nombre de paquets de tabac consommés. Pour finir, le tabagisme passif exerce également une influence, le risque de premier événement démyélinisant est augmenté de 2,12 chez les enfants (avant l'âge de 16 ans) de parents fumeurs par rapport à ceux ayant des parents non fumeurs. [40]

Le Professeur Charcot est le premier à avoir déclaré que le stress psychologique pouvait induire des poussées de SEP. D'ailleurs, nombreux sont patients qui rapportent un stress psychologique dans les périodes précédant une poussée. Rien n'est encore prouvé formellement, mais le stress est soupçonné d'avoir un effet néfaste sur la SEP.

## **1.7 Diagnostic**

La Diversité des symptômes, associée à l'absence d'indicateur spécifique à la maladie, rend nécessaire la définition par les neurologues de critères rigoureux et consensuels permettant de poser le diagnostic de SEP. Les critères diagnostiques utilisés aujourd'hui ont été proposés, puis validés par un groupe de neurologues experts internationaux en 2005. Ces critères reposent sur des éléments cliniques (examen neurologique), radiologiques (IRM), et parfois biologiques (prélèvement de LCR et prises de sang) ou électrophysiologiques (potentiels évoqués visuels).

En règle générale, les formes progressives de la SEP sont plus difficiles à diagnostiquer que les formes évoluant par poussées. [41]

### **1.7.1 Les principes du diagnostic**

Depuis Charcot qui a décrit la maladie au 19<sup>ème</sup> siècle, les principes pour établir le diagnostic de SEP sont identiques : il est nécessaire de mettre en évidence ce que l'on appelle une « dissémination dans l'espace et dans le temps » de l'atteinte du SNC.

#### Dissémination dans l'espace :

Les différentes fonctions du corps humain sont contrôlées dans des zones précises du cerveau et transmises aux organes par la moelle épinière et les nerfs. Selon la localisation, une atteinte d'une zone du cerveau ou de la moelle va entraîner des

conséquences sur la transmission du message et donc sur un type de fonction. Pour que le diagnostic de SEP soit posé, la maladie doit s'exprimer par plusieurs symptômes qui ne peuvent être expliqués que par l'existence de lésions situées dans des zones différentes du SNC. C'est ce que l'on appelle la dissémination dans l'espace ou dissémination spatiale. Par exemple, une baisse de l'acuité visuelle et des troubles de l'équilibre, correspondent à une atteinte du nerf optique et à une souffrance du cervelet, deux zones distinctes du SNC.

#### Dissémination dans le temps :

Lors de la SEP, les épisodes inflammatoires se succèdent dans le temps et touchent différentes zones du SNC. Par exemple, une atteinte initiale du nerf optique peut être suivie deux ans plus tard par des sensations d'anesthésie des jambes, correspondant à une atteinte de la moelle épinière. C'est ce que l'on appelle la dissémination dans le temps ou dissémination temporelle.

Pour poser le diagnostic, le neurologue doit avoir observé des signes de dissémination spatiale et temporelle. [41]

### **1.7.2 Examen clinique**

L'examen neurologique authentifie le caractère neurologique des symptômes de la maladie. Il donne des renseignements sur la dissémination anatomique des lésions si les signes sont multifocaux.

Le neurologue commence par un interrogatoire en recueillant des informations sur le patient (âge, sexe, antécédents familiaux), sur la nature des symptômes, leur localisation, leur mode d'installation (brutal ou progressif), et leur évolution au cours du temps. Ensuite il effectue un examen physique qui vise à analyser la marche, la force, les reflexes, l'équilibre, la sensibilité, la vision, l'audition, et le langage. Cela permet de préciser le diagnostic et d'orienter les examens complémentaires utiles au diagnostic précis. [42]

### **1.7.3 Examen radiologique**

Le diagnostic est orienté par la symptomatologie clinique et étayé par les signes radiologiques. L'IRM (Imagerie par Résonnance Magnétique) est un examen d'imagerie

qui fournit une photographie du cerveau, des nerfs optiques, et de la moelle épinière. C'est le maître examen car c'est l'examen le plus performant dans la détection précoce et le bilan d'évolution de la SEP. Il prouve la dissémination temporelle et spatiale de la SEP.

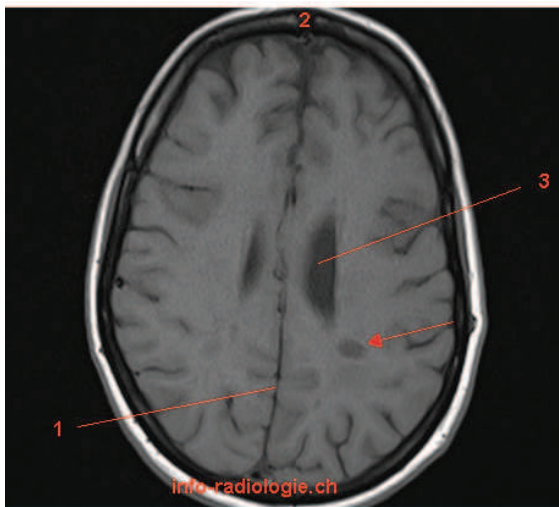
Le patient est allongé et placé dans tunnel dans lequel est créé un champ magnétique qui permet d'obtenir des images très précises des tissus « mous » du corps humain. La plupart des lésions cérébrales de la SEP sont responsables d'une augmentation du contenu tissulaire en eau, paramètre auquel est sensible l'IRM. Cette imagerie précisera l'aspect des lésions inflammatoire, leur localisation disséminée au sein de la substance blanche et leur ancienneté. On y verra de multiples lésions de topographie et d'âges différents. Il existe deux types de séquences IRM, ce sont les pondérations T1 et T2 dont les images diffèrent par leurs contrastes. Chaque séquence apporte des informations différentes sur la composition du système nerveux :

- Dans une image pondérée en T1, la graisse apparaît hyper-intense (couleur claire) et l'eau hypo-intense. Concrètement, le LCR est noir, la substance grise étant plus foncée que la substance blanche. Les lésions apparaîtront invisibles ou légèrement plus foncées que la substance blanche, les plaques sont dites en hyposignal (tâches noires). Ce type de séquence apporte surtout des informations sur l'ancienneté d'une lésion.
- Dans une image pondérée en T2, l'eau apparaît hyper-intense (couleur claire) et la graisse un peu plus sombre que l'eau. Concrètement, le LCR est blanc et la substance grise est plus claire que la substance blanche. Les lésions apparaîtront plus claires que la substance blanche, les plaques sont dites en hypersignal (tâches blanches). Ce type de séquence permet de localiser les lésions et préciser leur aspect. [41] [42] [43]

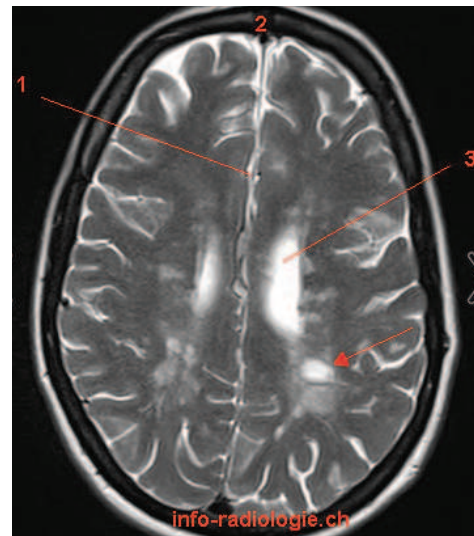
D'une part, l'IRM permet d'accélérer la mise en évidence de la dissémination spatiale, c'est à dire, retrouver des lésions inflammatoires dans des zones du cerveau qui ne provoquent pas encore de signes cliniques repérables. D'autre part, l'RM permet aussi de mettre en évidence les lésions récentes grâce à l'injection intraveineuse de gadolinium. En effet, la prise de contraste de ce produit n'est possible que sur des lésions datant de moins de trois mois. Il rehausse leur aspect à l'image et permet de révéler plus rapidement la dissémination temporelle. La répétition des IRM dans le

temps permet la visualisation de nouvelles plaques prouvant que la maladie évolue. [9]

Sur les figures 7 et 8, nous visualisons en 1 la scissure interhémisphérique, en 2 le pôle frontal, en 3 le ventricule latéral et au niveau de la flèche les lésions démyélinisantes dans la substance blanche qui apparaissent en grises (hyposignal) sur le T1 et en blanches sur le T2 (hypersignal).



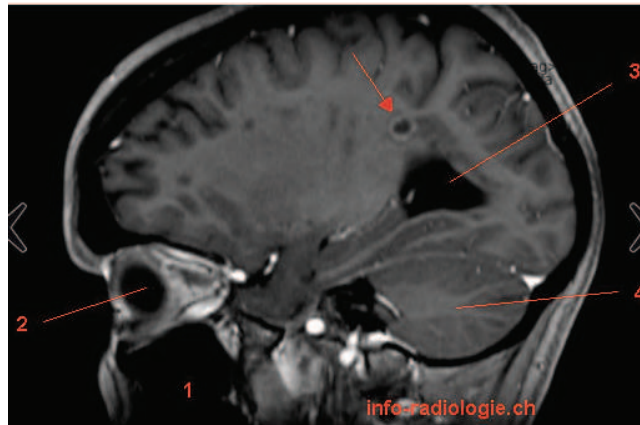
**Figure 7 : IRM cérébrale, coupe axiale, T1 [43]**



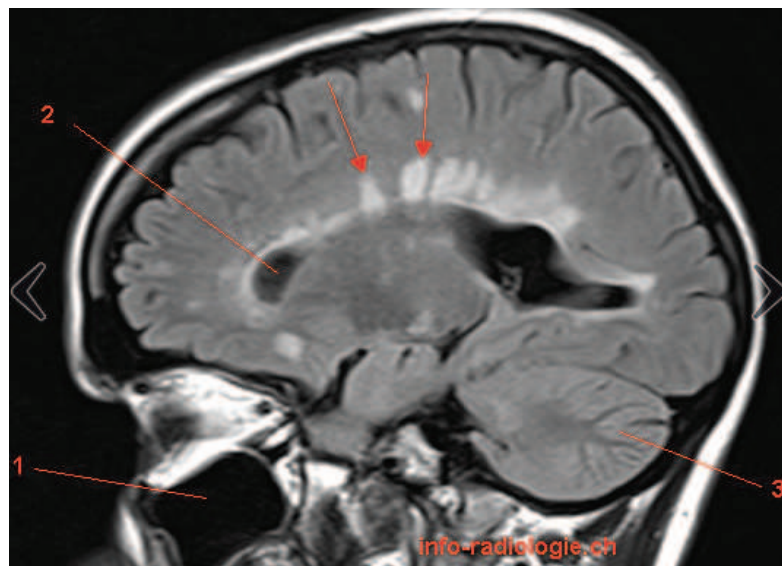
**Figure 8 : IRM cérébrale, coupe axiale, T2 [43]**

Sur la figure 9, on retrouve en 1 le sinus maxillaire, en 2 le globe oculaire, en 3 le système ventriculaire, en 4 le cervelet et au niveau de la flèche une lésion démyélinisante péri-ventriculaire rehaussée au gadolinium (rehaussement en périphérie = aspect en cible).

Sur la figure 10, en 1 on retrouve le sinus maxillaire, en 2 ventricule latéral, en 3 le cervelet, et au niveau des flèche les lésions démyélinisantes périventriculaires bien visibles. [43]



**Figure 9 : IRM cérébrale, coupe sagittale, T1 après injection gadolinium [43]**



**Figure 10 : IRM cérébrale, coupe sagittale, FLAIR [43]**

#### **1.7.4 Examen biologique**

L'analyse du LCR renseigne sur l'état inflammatoire du cerveau, des nerfs optiques et de la moelle épinière. Pour analyser sa composition, on pratique une ponction lombaire, c'est à dire que l'on recueille quelques millilitres de LCR après une piqûre de la partie basse du dos. Ce prélèvement est sans risque et le plus souvent indolore. L'analyse est assurée en laboratoire. Le LCR de patients souffrants de SEP est souvent anormal, surtout en période de crise, mais un LCR normal n'élimine pas le diagnostic. En cas de SEP, le nombre de protéines (immunoglobulines) et de cellules inflammatoires qu'il contient est modérément élevé et il présente des anticorps

fabriqués uniquement dans le SNC par certaines familles de lymphocytes. Cette cytorachie et protéinorachie souvent un peu supérieures à la normale marque l'existence d'une élévation du taux de gammaglobulines (IgG) dans le LCR, ainsi que la présence de bandes oligoclonales d'IgG observées en immuno-fixation ou en immuno-électrofocalisation signant l'inflammation du LCR et la synthèse intrathécale d'IgG. On parle de LCR positif en présence de bandes oligoclonales et/ou de l'augmentation de l'index d'IgG [44]. Le développement de nouvelles techniques d'analyses a permis de montrer que 85% des personnes atteintes de SEP présentaient ces anomalies. Cette analyse est donc très évocatrice pour confirmer le diagnostic mais reste non spécifique. Pour diagnostiquer une SEP, la ponction lombaire n'est plus obligatoire depuis l'arrivée de l'IRM. Néanmoins, elle est réalisée très fréquemment, notamment lors des formes progressives dont le diagnostic à l'IRM est très difficile. Au moindre doute, il est essentiel de la pratiquer pour confirmer le diagnostic et éliminer d'autres causes inflammatoires du SNC. [41] [42]

### **1.7.5 Examen électrophysiologique**

La mesure des potentiels dits « évoqués » permet d'étudier la qualité et la vitesse de conduction de l'influx électrique le long des voies nerveuses. Ainsi, on peut étudier les voies de la motricité, de la sensibilité, de l'audition, ou de la vision. Parmi tous les différents types de potentiels évoqués, seuls les potentiels évoqués visuels (PEV) sont utiles pour permettre le diagnostic de SEP avec les critères de Mc Donald que nous aborderons dans le prochain paragraphe. En effet, en cas de SEP on observe un ralentissement de la transmission de l'influx nerveux dans les nerfs optiques. La mesure des PEV se déroule à l'hôpital ou en cabinet. On place des électrodes sur le cuir chevelu du patient au niveau du cortex visuel (à l'arrière du crâne) et on projette sur un écran de télévision placé devant lui des damiers noirs et blancs dont les carrés sont de différentes tailles. Les électrodes enregistrent l'activité électrique des neurones du cortex visuel permettant de mesurer le temps qui sépare le stimulus visuel (damiers) de la réponse du cerveau (latence des PEV ou P100). L'allongement de la latence des PEV au delà de 100 millisecondes prouve que le nerf optique a été démyélinisé, même si le patient n'a pas ressenti de trouble de la vision. Les potentiels évoqués peuvent donc mettre en évidence une dissémination spatiale. [41]

### 1.7.6 Critères de diagnostic

Les critères de Barkhoff et de Mc Donald sont très précis et rigoureux, leur utilisation réduit le risque d'erreur au diagnostique.

#### 1.7.6.1 Les critères neuroradiologiques de Barkhoff

Pour affirmer le diagnostique de SEP à partir des lésions observées sur l'IRM, l'analyse neuroradiologique repose sur les critères de Barkhoff, établis en 1997. Ils vont permettre de démontrer la dissémination spatiale et temporelle.

- Critères de dissémination spatiale

Les critères de dissémination spatiale sont au nombre de quatre, dont au moins trois doivent être présents pour confirmer le diagnostique de SEP :

- au moins une prise de gadolinium ou neuf hypersignaux en T2 ;
- au moins trois lésions péri-ventriculaires (à proximité des ventricules) ;
- au moins une lésion sous-corticale (sous le cortex situé en périphérie) ;
- au moins une lésion sous-tentorielle (partie postérieure située sous le cerveau).

L'IRM de la moelle épinière n'est pas obligatoire, mais lorsqu'une lésion est mise en évidence dans cet organe, elle entre dans le décompte comme une lésion cérébrale.

Par ailleurs, on peut rencontrer des situations où l'IRM cérébrale met en évidence moins de neuf lésions. Dans ce cas, la présence d'anomalie sur la ponction lombaire ajoutée à la présence de deux lésions cérébrales équivaut aux neuf lésions requises pour poser le diagnostique.

- Critères de dissémination temporelle

Deux critères neuroradiologiques de dissémination temporelle ont été définis :

- une lésion prenant le contraste ou une nouvelle lésion T2, sur une IRM réalisée trois mois après un événement inaugural compatible avec une poussée ;
- si l'IRM initiale est réalisée moins de trois mois après la poussée inaugurale, il suffit d'une prise de contraste sur une nouvelle IRM de contrôle réalisée au moins trois mois plus tard. [41] [45] [46]

#### **1.7.6.2 Les critères diagnostiques de Mc Donald**

L'objectif des critères de Mc Donald, modifiés par Polman en 2005 et en 2010, est de valider la dissémination temporelle et spatiale. Ils combinent à la fois des événements cliniques (les poussées) et l'examen clinique, mais également l'IRM (avec les critères de Barkhoff) et, à moindre degré, la ponction lombaire ainsi que les PEV. L'existence de ces critères permet d'affirmer avec certitude le diagnostic de SEP et guide le neurologue dans son choix thérapeutique (ces critères diagnostiques sont résumés dans un tableau en annexe 4). [41] [46]

#### **1.7.7 Diagnostic différentiel**

Certaines maladies inflammatoires touchant l'ensemble du corps s'accompagnent parfois d'une atteinte du SNC avec des signes cliniques et des IRM semblables à ceux de la SEP. Ces pathologies peuvent être le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Behcet, la sarcoïdose, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sclérose par carence en vitamine B12, les tumeurs cérébrales ou médullaires, la maladie de Lyme, et bien d'autres encore. Il est indispensable de discuter d'un diagnostic différentiel pour écarter ces maladies qui peuvent mimer les effets de la SEP. Lorsque qu'un début de SEP est suspecté, un bilan général est toujours réalisé. Ce bilan comportera notamment une analyse de sang qui est très utile pour rechercher les signes d'inflammation habituellement absents en cas de SEP. [47]

## **2 L'ARSENAL THERAPEUTIQUE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES**

Les progrès thérapeutiques considérables accomplis ces dernières années ne permettent pas encore de guérir la SEP, mais il existe des traitements permettant de traiter les poussées, ralentir l'évolution de la maladie et soulager les symptômes liés à la maladie. Comme pour de nombreuses maladies chroniques, le suivi des personnes atteintes de SEP est l'affaire d'une équipe pluridisciplinaire qui réunit des professionnels de santé à l'hôpital et en ville : neurologue, médecin généraliste, urologue, ophtalmologiste, psychologue, pharmacien, kinésithérapeute, assistante sociale, infirmière, orthophoniste, etc. Leurs actions coordonnées sont essentielles pour assurer le suivi optimal des patients.

### **2.1 Traitement de la poussée**

Les poussées ne requièrent pas forcément de traitement car elles peuvent finir par régresser en quelques jours. En cas de symptômes gênants, les puissants anti-inflammatoires de la classe des corticoïdes sont les médicaments les plus employés. Ils sont généralement administrés à l'hôpital par voie intraveineuse à forte dose et sont relativement bien tolérés. Ils permettent d'atténuer l'inflammation et raccourcir la durée de la poussée en accélérant la disparition des symptômes. Cependant certaines précautions doivent être prises avant de débiter le traitement et pendant le traitement :

- Un électrocardiogramme est pratiqué en raison du risque de survenue de tachycardie et, exceptionnellement, de troubles du rythme cardiaque.
- Un examen des urines est systématiquement demandé. En cas d'infection, un traitement antibiotique est débuté avant de commencer les perfusions pour éviter la propagation de l'infection vers les reins.
- Des prises de sang sont réalisées pour vérifier la numération formule sanguine, l'équilibre ionique (potassium, sodium), la glycémie, etc.
- La tension artérielle et la température sont surveillées.

Les perfusions de corticoïdes ne sont pas dangereuses à court terme, mais peuvent provoquer des effets secondaires importants à long terme. Les effets indésirables à court

terme les plus fréquents sont : rétention hydrosodée, hypokaliémie, ulcères gastroduodénaux, euphorie, excitation, insomnie ou asthénie et rougeur du visage.

Le glucocorticoïde le plus administré est le méthylprednisolone :

**SOLUMEDROL® 1g poudre pour solution injectable**

**SOLUMEDROL® 500mg poudre pour solution injectable**

A noter qu'en cas d'administration impossible par voie IV les corticoïdes par voie orale sont utilisés à fortes doses et en cures courtes dans le traitement des poussées. Une prise prolongée induit des effets indésirables supplémentaires sans bénéfice supérieur. Les molécules utilisées sont bétaméthasone (CELESTENE®), dexaméthasone (DECTANCYL®), méthylprednisolone (MEDROL®), prednisolone (SOLUPRED®), et prednisone (CORTANCYL®). [48] [49] [50]

## **2.2 Traitement de fond**

Inefficaces jusqu'en 1993, les traitements de fond ont pu se développer considérablement à partir de cette date, prouvant leur efficacité certaine. Ils visent à ralentir l'évolution de la maladie. Cependant, la recherche ne cesse de progresser, de nombreuses molécules sont encore à l'essai afin d'explorer d'autres pistes thérapeutiques dans le but d'obtenir la guérison.

Il existe deux grands groupes de traitements de fond, les immunomodulateurs et les immunosuppresseurs.

### **2.2.1 Les immunomodulateurs**

Les médicaments immunomodulateurs agissent spécifiquement en ralentissant l'évolution de la maladie. Comme leur nom l'indique, ces traitements modulent sans la bloquer complètement la réponse inflammatoire de l'organisme qui est à l'origine de la démyélinisation. Cette modulation de la réponse inflammatoire a pour conséquence directe de réduire le nombre de poussées et ralentir la progression du handicap. Ils agissent sur le lymphocyte à trois niveaux. Premièrement, en atténuant leur réactivité, deuxièmement, en limitant leur passage dans le système nerveux, et troisièmement, en détournant leur action d'une voie toxique pour la myéline vers une voie plus protectrice.

Ils sont prescrits aux patients chez qui la maladie évolue par poussées ainsi que chez les patients ayant eu une seule poussée et dont l'examen par l'IRM indique un risque élevé de développer une SEP. [48] [51]

#### **2.2.1.1 Les interférons $\beta$**

Les interférons (IFN) sont une famille protéines d'origine naturelle, produites par les cellules eucaryotes en réponse à une infection virale et à d'autres inducteurs biologiques. Ce sont des cytokines médiatrices d'activités antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice. On peut distinguer trois formes majeures d'IFN : les IFN  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ . Les IFN  $\alpha$  et  $\beta$  sont classés en type I et l'IFN  $\gamma$  en type II.

Nous nous intéresserons exclusivement aux IFN  $\beta$  car ce sont les seuls utilisés dans la SEP. L'IFN  $\beta$  présent naturellement dans l'organisme est produit par divers types de cellules dont les fibroblastes et les macrophages. Deux types d'IFN  $\beta$  produits par biotechnologie sont disponibles, les IFN  $\beta$ -1a et les IFN  $\beta$ -1b. Depuis 2015, une nouvelle sorte d'interféron a obtenu l'AMM (autorisation de mise sur le marché), c'est l'interféron pégylé  $\beta$ -1a, ou peginterféron  $\beta$ -1a (peg IFN  $\beta$ -1a). La pégylation est un procédé chimique qui consiste à fixer l'interféron sur du polyéthylène glycol. En augmentant la durée d'élimination du produit, cette pégylation permet de diminuer la fréquence des injections (1 injection toutes les 2 semaines).

Les mécanismes de leur activité sont complexes et ne sont pas complètement tous élucidés. Les IFN  $\beta$  réduisent l'activité des lymphocytes Th1 pro-inflammatoires et favorisent l'activité des lymphocytes Th2 fabriquant des cytokines anti-inflammatoires. Ils limitent aussi l'adhésion des lymphocytes T activés à l'endothélium vasculaire et diminuent leur passage dans le SNC.

Des études multicentriques de bon niveau ont démontré que les IFN  $\beta$ -1a et les IFN  $\beta$ -1b diminuent de 30 % la fréquence des poussées, réduisent de 50 à 70 % le nombre de lésions à l'IRM et retardent de quelques mois la progression du handicap moteur chez les patients atteints de SEP-RR.

Les IFN  $\beta$ -1a et les IFN  $\beta$ -1b sont des traitements de fond de la SEP-RR. Ils s'administrent, selon les médicaments, par voie IM (intramusculaire) ou SC (sous-cutanée), une à plusieurs fois par semaine.

Les IFN ont l'AMM :

- chez les patients ambulatoires qui ont présenté au moins deux poussées avec déficit neurologique au cours des deux à trois années précédentes ;
- chez les patients ayant eu une seule poussée et dont l'examen à l'IRM indique un risque élevé de développer une SEP (sauf le peg IFN  $\beta$ -1a) ;
- chez les patients présentant une forme secondairement progressive de la maladie avec persistance des poussées (tous sauf Avonex® et le peg IFN  $\beta$ -1a).

L'initiation de ces traitements est contre-indiquée pendant la grossesse. Les autres contre-indications sont la dépression sévère avec idées suicidaires et l'hypersensibilité au médicament. Ils doivent être utilisés avec précaution chez les patients épileptiques.

La surveillance de l'hémogramme et des transaminases est nécessaire tous les mois pendant les 3 premiers mois, puis tous les 6 mois. Des micro-angiopathies thrombotiques (purpura thrombotique/thrombocytopénique ou syndrome hémolytique et urémique) et des syndromes néphrotiques ayant été rapportés après plusieurs semaines de traitement, il est recommandé de surveiller régulièrement la fonction rénale et les signes cliniques évocateurs de ces pathologies.

Syndrome pseudo-grippal post-injection, rougeurs ou ecchymoses au point d'injection (rarement nécrose cutanée), fatigue, céphalées, leucopénie, thrombopénie ou cytolyse hépatique peuvent survenir, souvent transitoirement, en début de traitement.

Il s'agit de médicaments d'exception qui doivent être initiés et surveillés par un neurologue. [50] [52]

Liste des spécialités contenant des IFN disponibles :

- IFN  $\beta$ -1a :

**AVONEX® 30  $\mu$ g/0,5ml solution injectable**

**AVONEX® 30  $\mu$ g/0,5ml solution injectable en stylo pré-rempli**

**REBIF® 22  $\mu$ g solution injectable en seringue pré-remplie**

**REBIF® 22 µg solution injectable en stylo pré-rempli**  
**REBIF® 22 µg/0,5ml solution injectable en cartouche**  
**REBIF® 44 µg solution injectable en seringue pré-remplie**  
**REBIF® 44 µg solution injectable en stylo pré-rempli**  
**REBIF® 44 µg/0,5ml solution injectable en cartouche**  
**REBIF® 8,8 µg/22 µg solution injectable en seringue pré-remplie**  
**REBIF® 8,8 µg/22 µg solution injectable en stylo pré-rempli**

- IFN β-1b :

**BETAFERON® 250 µg/ml poudre et solvant pour solution injectable**  
**EXTAVIA® 250 µg/ml poudre et solvant pour solution injectable**

- Peg IFN β-1a :

**PLEGRIDY® 125 µg solution injectable en stylo pré-rempli**  
**PLEGRIDY® 63 µg + 94 µg solution injectable en stylo pré-rempli.**

### **2.2.1.2 Acétate de glatiramère (COPAXONE®)**

L'acétate de glatiramère est un polypeptide synthétique. Il est synthétisé par polymérisation de quatre acides aminés (L-alanine, acide L-glutamique, L-lysine, L-tyrosine). Son mode d'action dans la SEP est différent de celui des IFN β. Alors que ces derniers ont une forte action sur la BHE et interfèrent avec le trafic des cellules inflammatoires dans le SNC, l'acétate de glatiramère n'a d'effet ni sur la BHE ni sur la transmigration des cellules immunocompétentes. L'acétate de glatiramère possède une conformation proche la protéine basique de la myéline (PBM), l'une des protéines majoritaires de la myéline, ce qui permet de dévier des réponses auto-immunes spécifiques à la myéline (rôle de leurre pour le lymphocytes T auto-réactifs). L'acétate de glatiramère, du fait de sa forte affinité pour le CMH, interfère avec la présentation des antigènes, conduisant à la formation de cellules d'acétate de glatiramère spécifiques de profil Th2. Ces cellules pénètrent dans le SNC et diminuent l'inflammation locale par un effet « bystander » : la présentation des produits dégradés de la myéline par les cellules microgliales ou les macrophages est responsable d'une réactivation des cellules Th2 acétate de glatiramère spécifiques, qui secrèteront des cytokines anti-inflammatoires, empêchant l'expansion des cellules T auto-réactives de la myéline. [53] [54]

Ce médicament dispose d'une AMM dans la réduction de la fréquence des poussées chez les patients ambulatoires (pouvant marcher seuls) atteints de SEP-RR caractérisée par au moins 2 poussées récurrentes de troubles neurologiques au cours des 2 années précédentes.

Il a également obtenu une AMM chez les patients ayant présenté un premier événement démyélinisant, et qui sont considérés à haut risque de développer une SEP cliniquement définie. Il représente un traitement de choix pour des patients présentant une intolérance majeure aux interférons ou des contre-indications à ces médicaments.

L'utilisation de ce traitement est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

Hormis de rares réactions allergiques, il peut exister quelques indurations aux points d'injection et des adénopathies.

Il s'agit d'un médicament d'exception qui doit être initié et surveillé par un neurologue. Il s'administre par voie SC une fois par jour à l'aide d'une seringue pré-remplie. [50]

La seule spécialité contenant de l'acétate de glatiramère disponible :

**COPAXONE® 20 mg/ml solution injectable en seringue pré-remplie.**

### **2.2.2 Les immunosuppresseurs**

Un immunosuppresseur inhibe la réponse immunitaire en inhibant l'action des principales cellules du système immunitaire : les lymphocytes T et B. Ils préviennent les rechutes de la maladie et de ce fait limitent le handicap accumulé après les poussées. Actuellement, les immunosuppresseurs sont réservés aux SEP agressives. Il faut distinguer les immunosuppresseurs cités dans les références spécifiques à la SEP, des immunosuppresseurs non cités dans les références non spécifiques à la SEP. Les médicaments non cités dans les références ont l'AMM dans le cadre de certaines maladies, notamment auto-immunes, mais pas encore dans le cadre de la SEP en raison d'un manque d'études cliniques. Cependant, en réalité ils sont quand même utilisés au cas par cas, hors AMM, et sous la responsabilité du médecin neurologue.

#### Immunosuppresseurs ayant l'AMM pour la SEP :

- Mitoxantrone (ELSEP®)
- Natalizumab (TYSABRI®)
- Fingolimod (GILENYA®)

#### Immunosuppresseurs n'ayant pas l'AMM pour la SEP :

- Azathioprine (IMUREL®)
- Cyclophosphamide (ENDOXAN®)
- Mycophénolate mofétil (CELLCEPT®)
- Méthotrexate

##### **2.2.2.1 Mitoxantrone (ELSEP®)**

La mitoxantrone est un antinéoplasique cytostatique appartenant à la famille des anthracène-diones de synthèse. Son mode d'action principal est l'activité intercalante, son point d'impact se situerait au niveau de l'ADN. In vitro, son action cytotoxique s'exerce sur les cellules tant en phase de prolifération qu'en phase de repos. Par ailleurs, cette molécule est également un puissant agent immunosuppresseur. Elle est utilisée dans le traitement de certains types de cancer, mais aussi dans le traitement des formes sévères de SEP. [55]

La mitoxantrone permet :

- une réduction de la fréquence des poussées ;
- un ralentissement de la progression du handicap (évaluation sur l'échelle EDSS) ;
- une réduction du nombre de nouvelles lésions actives à l'IRM.

Son efficacité à moyen et à long terme n'est pas connue.

La mitoxantrone dispose d'une AMM dans le traitement de 2<sup>ème</sup> intention des formes agressives de SEP de type SEP-RR ou SEP-SP.

Ce médicament ne doit être utilisé qu'après évaluation du bénéfice/risque, et notamment du risque hématologique (leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie et à long terme leucémie myéloïde aiguë) et cardiaque (troubles du rythme auriculaire et/ou ventriculaire, myocardite et insuffisance cardiaque à long terme par altération du tissu myocardique).

Avant de débuter le traitement, il est nécessaire d'éliminer un foyer infectieux, d'entreprendre une surveillance cardiaque incluant ECG et échographie cardiaque systématiques, de débuter une contraception (médicament contre-indiqué pendant la grossesse), et de contrôler les  $\beta$ -HCG (au cours du traitement également, en cas de doute sur une grossesse).

La toxicité hématologique et cardiaque impose une surveillance de l'hémogramme chaque mois pendant le traitement, puis au minimum tous les 3 mois pendant 5 ans, et une échographie systématique tous les ans pendant 5 ans, à compléter en cas d'anomalie par une scintigraphie cardiaque avec mesure de la fraction d'éjection systolique au minimum en début et fin de traitement.

Les effets indésirables sont à type de nausées, alopecie, fatigue, aménorrhée, leuconeutropénie, thrombopénie, cardiopathie et leucémie.

Ce médicament, réservé à l'usage hospitalier, ne peut être prescrit que par un neurologue. La prescription s'accompagne de l'obligation de faire signer un accord de soin par le patient.

Il est administré en perfusion pendant 6 mois à la dose de 12 mg/m<sup>2</sup> IV 1 fois par mois, sans dépasser 20 mg par perfusion par mois (soit au maximum 6 perfusions au total), avec une dose maximale cumulée limitée à 72 mg/m<sup>2</sup> et une dose totale cumulée de 120 mg. [50] [56]

La seule spécialité contenant de la mitoxantrone disponible :

**ELSEP® 2 mg/ml solution à diluer pour perfusion.**

#### **2.2.2.2 Natalizumab (TYSABRI®)**

Le natalizumab est commercialisé en France depuis 2007, il est le premier anticorps monoclonal utilisé dans le cadre de la SEP. Ce traitement est aujourd'hui le plus efficace pour prévenir les poussées de la maladie. D'autres anticorps sont en cours d'évaluation dans le cadre d'essais thérapeutiques. [50]

Rappelons qu'il semble que dans la SEP les lésions apparaissent lorsque les lymphocytes T activés traversent la BHE. Cette migration leucocytaire implique l'interaction entre les molécules d'adhésion (intégrines) présentes sur les cellules inflammatoires et les cellules endothéliales de la paroi vasculaire. Cet anticorps monoclonal humanisé est un inhibiteur sélectif de ces molécules d'adhésion. Il se fixe sur la sous-unité  $\alpha 4$  des intégrines humaines, fortement exprimée à la surface des leucocytes. Plus spécifiquement, il se fixe sur l'intégrine  $\alpha 4\beta 1$  bloquant l'interaction de cette molécule avec son récepteur, la molécule VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) et les ligands ostéopontine, ainsi qu'un variant d'épissage de la fibronectine, le CS-1 (connecting segment-1). Le natalizumab bloque également l'interaction de l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$  avec la molécule MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1). L'inhibition de ces interactions moléculaires empêche la transmigration des leucocytes mononuclées à travers l'endothélium vers les tissus parenchymateux inflammatoire. Un autre mécanisme d'action du natalizumab pourrait être de supprimer les réactions inflammatoires en cours dans les tissus pathologiques en inhibant les interactions des leucocytes exprimant la sous-unité  $\alpha 4$  avec leurs ligands dans la matrice extracellulaire et sur les cellules parenchymateuses.

Par conséquent, ce médicament pourrait agir en supprimant l'activité inflammatoire au site de la maladie et en inhibant le recrutement ultérieur, à travers la BHE, de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires. [57]

Cette molécule dispose d'une AMM en monothérapie limitée aux patients présentant :

- une forme très active de SEP et n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par IFN  $\beta$  ;
- une forme SEP-RR sévère et d'évolution rapide définie par 2 poussées invalidantes et plus au cours d'une année.

Le natalizumab est contre-indiqué en cas d'infections opportunistes, de pathologies néoplasiques évolutives, et en association avec d'autres immunomodulateurs ou immunosuppresseurs. Son administration doit être discutée au cas par cas chez les patients ayant reçu précédemment un traitement immunosuppresseur. Il ne doit pas être administré pendant la grossesse ou l'allaitement.

Avant l'instauration du traitement, il convient de réaliser une IRM dans les 3 mois précédant, de s'assurer de l'absence d'immunodépression, de tuberculose latente ou évolutive, et d'attendre au moins 6 mois en cas de traitement immunosuppresseur antérieur.

Ses effets indésirables les plus fréquents sont céphalées, vertiges, nausées, vomissements, douleurs articulaires, fatigue, fièvre et manifestations allergiques (urticaire ou choc anaphylactique).

Les effets immunosuppresseurs du natalizumab peuvent favoriser des effets indésirables graves, en particulier la leuco-encéphalopathie multifocale progressive (ou LEMP, qui est une infection du cerveau liée à la réactivation d'un polyomavirus, le virus JC, habituellement maîtrisé par le système immunitaire), dont les premiers symptômes peuvent être difficiles à différencier de ceux d'une poussée de SEP, les cancers, notamment les lymphomes et les infections opportunistes.

Le risque de LEMP est élevé dans les cas suivants :

- une durée de traitement supérieure à 2 ans ;
- un traitement préalable par immunosuppresseurs avec la présence d'anticorps anti-VJC (qui exprime une exposition antérieure au virus JC de la famille des polyomavirus) ;
- pas de traitement préalable par immunosuppresseur mais une augmentation de l'index reflétant le titre de ces anticorps ( $\leq 0,9$  risque faible et  $> 1,5$  risque augmenté).

En cas de suspicion de LEMP, le traitement devra être suspendu tant que le diagnostic n'aura pas été exclu.

Le rapport bénéfice/risque du traitement par natalizumab doit être réévalué après 2 ans et le traitement peut être poursuivi si le patient l'accepte.

Une IRM doit être réalisée annuellement sauf chez les patients à risque élevé de LEMP, où cette IRM doit être faite tous les 3 à 6 mois en utilisant des protocoles simplifiés (séquence FLAIR par exemple). Une sérologie anti-VJC par test Elisa sera réalisée avant l'initiation du traitement, puis chaque année, et sa positivité doit conduire à réfléchir à la pertinence d'initier ou de poursuivre le traitement. Chez les patients dont l'index

d'anticorps anti-JVC est bas et qui n'ont pas d'antécédent de traitement immunosuppresseur, une surveillance biologique de l'index doit avoir lieu tous les 6 mois dès que la durée de traitement a atteint 2 ans.

Le natalizumab ne peut être prescrit que par un neurologue. Il est réservé à l'usage hospitalier. La prescription s'accompagne de l'obligation de faire signer par le patient un formulaire d'instauration/poursuite du traitement, ainsi que de lui délivrer une brochure d'informations (contenant une carte patient) expliquant le risque infectieux, en particulier de LEMP, pouvant entraîner un handicap sévère ou le décès.

Il est administré en perfusion d'une heure toutes les 4 semaines, sous surveillance pendant toute la durée de la perfusion et l'heure qui suit (risque allergique). [50] [58]

La seule spécialité contenant du natalizumab disponible :

**TYSABRI® 300 mg solution à diluer pour perfusion.**

### **2.2.2.3 Fingolimod (GILENYA®)**

Le Fingolimod est un immunopresseur sélectif disponible depuis 2011, c'est le premier traitement de la SEP par voie orale et il diminue les poussées d'environ 55%. C'est un analogue structural de la sphingosine naturelle qui induit une modulation des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P) présents dans de nombreux organes (cerveau, cœur, poumons, pancréas, etc.) et sur les lymphocytes. Il est métabolisé par la sphingosine-kinase en phosphate de fingolimod, son métabolite actif. Le phosphate de fingolimod se lie à des concentrations nano-molaires faibles aux récepteurs à la S1P de type 1 présents sur les lymphocytes et traverse facilement la BHE pour se lier aux récepteurs à la S1P de type 1 situés sur les cellules neurales dans le SNC. En agissant comme un antagoniste fonctionnel des récepteurs à la S1P sur les lymphocytes, le phosphate de fingolimod provoque leur séquestration dans les ganglions lymphatiques, ce qui entraîne une redistribution des lymphocytes, plutôt qu'une déplétion. Cette redistribution diminue l'infiltration des lymphocytes pathogènes dans le système nerveux central, où ils seraient impliqués dans l'inflammation des nerfs et les lésions du tissu nerveux. Les études chez l'animal et les expérimentations in vitro indiquent que le fingolimod peut aussi agir par son interaction avec les récepteurs à la S1P présents sur les cellules neurales. [59]

Il dispose d'une AMM en monothérapie limitée aux patients présentant une forme très active de SEP et n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par IFN  $\beta$ , ou une forme SEP-RR sévère et d'évolution rapide définie par 2 poussées invalidantes et plus au cours d'une année.

Il est contre-indiqué en cas d'immunodéficience ou d'insuffisance hépatique sévère. Il est déconseillé en cas de blocs auriculo-ventriculaires du second degré, de maladie du sinus, de bloc sino-auriculaire, d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients recevant certains anti-arythmiques ou médicaments bradycardisants.

Les effets indésirables les plus fréquents sont céphalées, diarrhée, dorsalgies, élévation des enzymes hépatiques, lymphopénie, leucopénie, toux et œdème maculaire. Le risque de brady-arythmie, incluant des blocs auriculo-ventriculaires, observé lors d'une administration du médicament, nécessite un ECG et une mesure de la pression artérielle avant la première administration et 6 heures après. La même surveillance cardiovasculaire sera effectuée en cas de réintroduction du fingolimod après une interruption du traitement.

Les effets immunosuppresseurs du fingolimod peuvent favoriser des effets indésirables graves, dont la LEMP, le carcinome basocellulaire et les infections opportunistes. Le risque de LEMP impose de réaliser une IRM avant d'initier le traitement et de porter attention à toutes lésions évocatrices de LEMP lors des IRM de routine. Le risque de carcinome basocellulaire impose de réaliser un examen dermatologique avant, puis au moins 1 fois/an pendant le traitement, et d'exclure du traitement par fingolimod les patients ayant un cancer. Le risque d'infection opportuniste impose de différer le traitement en cas d'infection active sévère non résolue ou de le suspendre s'il a déjà débuté. Le risque hématologique impose d'effectuer une NFS avant d'instaurer le traitement, puis après 3 mois de traitement, puis une fois par an.

La 1<sup>ère</sup> administration doit être effectuée en milieu hospitalier sous surveillance particulière. Médicament d'exception, le fingolimod ne peut être prescrit que par un neurologue. Sa prescription initiale, semestrielle, doit s'effectuer à l'hôpital.

La posologie est d'une gélule de 0,5 mg par voie orale une fois par jour. [50]

La seule spécialité contenant du fingolimod :

**GILENYA® 0,5 mg gélule.**

#### **2.2.2.4 Azathioprine (IMUREL®)**

L'azathioprine est un immunosuppresseur par voie orale qui n'a pas d'AMM dans la SEP.

Elle agit comme un anti-métabolite en inhibant la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution de l'ADN et empêche ainsi la prolifération de cellules participant à la détermination et à l'amplification de la réponse immune. De moins en moins utilisée dans les formes rémittentes, elle impose une surveillance de l'hémogramme tous les 3 à 6 mois. La poursuite de ce traitement au delà de 10 ans n'est pas recommandée en raison de l'augmentation du risque oncogène avec le temps. [50] [60]

#### **2.2.2.5 Mycophénolate mofétil (CELLCEPT®)**

Le mycophénolate mofétil est un immunosuppresseur sélectif par voie orale indiqué pour la prévention des rejets aigus d'organe chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe rénale, cardiaque ou hépatique. C'est un puissant inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase. Il inhibe, sans être incorporé à l'ADN, la synthèse de novo des nucléotides guanine. Étant donné que la prolifération des lymphocytes B et T est essentiellement dépendante de la synthèse de novo des purines, et que d'autres types de cellules peuvent utiliser des voies métaboliques « de suppléance », le mycophénolate mofétil a un effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules.

Il est utilisé en seconde intention dans le cadre de la SEP chez les patients dont la maladie évolue par poussées.

Son effet toxique à long terme limite la prescription et impose une surveillance de l'hémogramme régulière. En dehors du risque allergique rare, une fatigue ou une perte de poids peuvent être constatés à l'usage. [61]

#### **2.2.2.6 Cyclophosphamide (ENDOXAN®)**

Le cyclophosphamide est un agent alkylant bi-fonctionnel de type oxazaphosphorine, appartenant à la famille des moutardes azotées. Il agit en inhibant la transcription et la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire [62]. Il est indiqué dans certains cancers pour ses propriétés antimitotiques et dans certaines maladies auto-immunes pour ses propriétés immunosuppressives.

Le cyclophosphamide est utilisé hors AMM dans le traitement des formes agressives de SEP (rémittente ou progressive) en 1<sup>ère</sup> ou en 2<sup>ème</sup> intention.

Les doses sont administrées en perfusion mensuelle en fonction du bilan biologique bimensuel.

Les effets indésirables sont : fatigue, nausée, cystite hémorragique, stérilité, leuconeutropénie, augmentation du risque oncogène au-delà de 20 g par personne.

Une surveillance gynécologique et urologique est recommandée. [48] [50]

#### **2.2.2.7 Méthotrexate**

Le méthotrexate (antinéoplasique cytostatique) appartient au groupe des anti-folates. Il agit comme antimétabolite. Son principal mode d'action est d'être un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase. Cette enzyme permet de réduire l'acide dihydro-folique en différents acides tétrahydro-foliques. Cette étape est nécessaire à la synthèse de l'ADN. Le méthotrexate inhibant ainsi la synthèse de l'ADN entraîne l'inhibition de la prolifération cellulaire. Ainsi s'expliquent, au moins partiellement, son effet antinéoplasique et une partie de ses effets secondaires. [63]

Il est prescrit une fois par semaine par voie orale dans les formes secondairement progressives de SEP. Deux études ont montré que ce médicament pouvait être efficace sur la progression du handicap, surtout lors de l'atteinte des membres supérieurs.

Ce traitement est contre-indiqué cas de pathologie rénale, hépatique, ou sanguine, de projet de grossesse, de diabète insulino-dépendant ou d'obésité.

Des interactions ont été observées avec quelques médicaments, notamment l'aspirine, les antibiotiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

L'administration simultanée d'acide folique réduit significativement les effets indésirables sans altérer l'efficacité du médicament.

Un traitement pour les nausées et vomissements peut être associé au méthotrexate. [48]

## 2.2.3 Les médicaments en attente d'évaluation à long terme

### 2.2.3.1 Fampridine (FAMPYRA®)

La fampridine est un inhibiteur des canaux potassiques. En bloquant les canaux potassiques, elle réduit le courant ionique à travers ces canaux, et par conséquent prolonge la repolarisation et améliore la formation du potentiel d'action dans les axones démyélinisés ainsi que la fonction neurologique. En améliorant la formation du potentiel d'action, elle pourrait améliorer la conduction dans le système nerveux central.

Ce médicament a été autorisé selon la procédure dite « d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle ». Par conséquent, il fait l'objet d'une surveillance supplémentaire et des données complémentaires sur ce médicament devront être déposées. [64]

La fampridine a une indication d'AMM pour améliorer la capacité de marche des adultes atteints de sclérose en plaques et présentant un handicap à la marche (EDSS = 4-7).

Les effets indésirables les plus fréquents ont été neurologiques (dont névralgie du trijumeau et épilepsie), psychiatriques, infectieux (surtout urinaires) et allergiques. Le risque de crise convulsive, risque dose-dépendant, est le plus préoccupant (3,5/1000 patients-années), limitant la marge thérapeutique de la fampridine.

La fampridine ne peut être prescrite que par un neurologue. Les modalités d'administration en 2 prises séparées de 12 heures et à distance des repas, à respecter strictement, constituent une contrainte importante pour des patients atteints d'une pathologie invalidante. La prescription initiale est limitée à 2 semaines de traitement (car les bénéfices sont observés généralement dans les 2 semaines suivant l'instauration du traitement). [50]

La seule spécialité contenant de la fampridine disponible :

**FAMPYRA® 10 mg comprimés LP.**

### **2.2.3.2 Diméthyl fumarate (TECFIDERA®)**

Le mécanisme par lequel le diméthyl fumarate exerce ses effets thérapeutiques chez les patients atteints de SEP n'est pas entièrement connu. Il a été montré chez des patients que le diméthyl fumarate augmente l'expression des gènes antioxydants NRF2-dépendants liée à l'activation de la voie transcriptionnelle du facteur nucléaire NRF2. Ce médicament a démontré des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices.

Selon la HAS (avis du 7 mai 2014), le diméthyl fumarate est une alternative aux autres médicaments indiqués dans le traitement de fond de la SEP-RR (IFN  $\beta$ -1a et  $\beta$ -1b, acétate de glatiramère (COPAXONE®), et dans les formes très actives, natalizumab (TYSABRI®) et fingolimod (GILENYA®)). Le diméthyl fumarate a une AMM dans le traitement des adultes atteints de SEP-RR.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les bouffées congestives, les effets digestifs (diarrhées, nausées, douleurs abdominales) et les lymphopénies. D'exceptionnels cas de LEMP ont été rapportés sous diméthyl fumarate dans un contexte de lymphopénie sévère et prolongée.

Ce traitement n'est pas recommandé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode appropriée de contraception.

Une IRM initiale de référence (datant de moins de 3 mois) doit être disponible avant le début du traitement. L'hémogramme, avec numération des lymphocytes, doit être vérifié avant le traitement, puis tous les 6 à 12 mois. En cas de lymphopénie sévère ( $< 0,5 \times 10^9/l$ ) et prolongée ( $> 6$  mois) : envisager l'arrêt du traitement, avec surveillance du retour à la normale des lymphocytes. Si le traitement est poursuivi, renforcer la détection de toute manifestation neurologique (motrice, cognitive ou psychiatrique) et réaliser une nouvelle IRM, le traitement devant être arrêté immédiatement en cas de suspicion de LEMP.

Par ailleurs, il faut évaluer la fonction rénale ainsi que la fonction hépatique, avant d'instaurer le traitement, puis à 3 mois et 6 mois, ensuite tous les 6 à 12 mois et également en présence de signes cliniques.

Il s'agit d'un médicament d'exception qui ne peut être prescrit que par les neurologues et nécessite une surveillance particulière.

La dose initiale est de 120 mg, 2 fois par jour, augmentée après 7 jours à 240 mg, 2 fois par jour. La prise au moment des repas peut améliorer la tolérance digestive et les bouffées congestives. [50] [65]

Liste des spécialités disponibles contenant du diméthyl fumarate :

**TECFIDERA® 120 mg gélules gastro-résistantes**

**TECFIDERA® 240 mg gélules gastro-résistantes.**

### **2.2.3.3 Tériflunomide (AUBAGIO®)**

Le tériflunomide est un immunosuppresseur sélectif et un immunomodulateur aux propriétés anti-inflammatoires qui inhibe de manière sélective et réversible la dihydro-orotate déhydrogénase (DHO-DH), une enzyme mitochondriale nécessaire à la synthèse de novo de pyrimidine. Par conséquent, le tériflunomide diminue la prolifération des cellules qui ont besoin de la synthèse de novo de pyrimidine pour se multiplier. Le mécanisme d'action exact du tériflunomide dans la SEP est encore mal connu, il a été démontré qu'il implique une réduction du nombre de lymphocytes activés.

Le tériflunomide a l'AMM dans le traitement des adultes atteints de SEP-RR.

Selon la HAS, le tériflunomide n'a pas d'avantage clinique démontré dans le traitement de fond de la SEP-RR par rapport aux traitements existants. Il s'agit d'une alternative thérapeutique par voie orale aux IFN  $\beta$  et à l'acétate de glatiramère (COPAXONE®).

Ce médicament est contre-indiqué en cas de grossesse ou d'allaitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant et après un traitement par tériflunomide jusqu'à l'obtention de concentrations plasmatiques  $< 0,02$  mg/l (dépourvues de risque pour le fœtus), ce qui peut être accéléré par l'administration de colestyramine (QUESTRAN®) ou de charbon actif.

Un dosage des enzymes hépatiques doit être effectué à l'instauration du traitement, puis

à intervalles réguliers.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : grippe, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires, paresthésies, diarrhée, augmentation des ALAT, nausées et alopecie.

Il s'agit d'un médicament d'exception dont la prescription est réservée aux neurologues et nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

La posologie est de 1 comprimé de 14 mg une fois par jour pris avec ou sans aliment. [50] [66]

La seule spécialité contenant du tériflunomide :

**AUBAGIO® 14 mg comprimés pelliculés.**

#### **2.2.3.4 Alemtuzumab (LEMTRADA®)**

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé, obtenu par manipulation génétique, spécifique d'une glycoprotéine située à la surface des lymphocytes (CD52). Cette glycoprotéine est exprimée principalement à la surface des lymphocytes périphériques sanguins B et T normaux et malins. L'alemtuzumab provoque la lyse des lymphocytes en se liant à la glycoprotéine CD52. Par conséquent, anticorps anti-CD52 entraîne une déplétion profonde et prolongée des lymphocytes T et B.

Il a l'AMM dans la forme active de SEP rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou IRM (survenue de deux poussées invalidantes ou plus au cours d'une année, associées à une activité inflammatoire à l'IRM cérébrale, malgré un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne ou de 2<sup>ème</sup> ligne). Selon la HAS, l'alemtuzumab est à réserver aux formes sévères de SEP-RR compte tenu des effets indésirables graves avec effet rémanent important et des risques potentiels à moyen terme.

L'alemtuzumab nécessite un suivi particulier du patient. Les patients sont exposés à un risque infectieux lié à l'immunodépression, ainsi qu'au risque de développer des pathologies auto-immunes graves (purpura thrombopénique immunologique, troubles

thyroïdiens et plus rarement des néphropathies). De plus, ce traitement peut augmenter le risque de malignité, y compris de cancer thyroïdien, de mélanome, et de troubles lymphoprolifératifs. Ainsi, la numération formule sanguine et plaquettaire, la créatininémie, et l'analyse microscopique des urines seront des examens de surveillance à réaliser avant l'instauration du traitement, ainsi que tous les mois jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion. De même, un bilan thyroïdien avec dosage de TSH sera réalisé avant l'instauration du traitement ainsi que tous les trois mois jusqu'à 48 mois après la dernière perfusion.

Des réactions graves potentiellement mortelles peuvent survenir lors de la perfusion (réactions liées à la perfusion ou RAP) qui nécessitent une surveillance pendant la perfusion et jusqu'à deux heures après. Il est recommandé de prémédiquer les patients afin de limiter les RAP.

Une contraception efficace est nécessaire chez les femmes en âge de procréer pendant les 4 mois suivant chaque cycle de traitement.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont : immunodépression sévère, RAP, affections auto-immunes (troubles thyroïdiens, purpura thrombopénique immunologique, néphropathies, vascularites), infections graves et exposition à des risques potentiels (cytopénies, tumeurs malignes).

Ce traitement est instauré et surveillé par un neurologue expérimenté. Les doses sont administrées à l'hôpital.

La posologie recommandée est de 12 mg/jour administrée en perfusion intraveineuse au cours de deux cycles de traitement :

- Cycle de traitement initial : 12 mg/jour au cours de 5 jours consécutifs.
- Deuxième cycle de traitement : 12 mg/jour pendant 3 jours consécutifs administrés 12 mois après le cycle de traitement initial. [50] [67]

La seule spécialité contenant de l'alemtuzumab :

**LEMTRADA® 12 mg solution à diluer pour perfusion.**

## 2.3 Traitement symptomatique

### 2.3.1 La fatigue

- Arsenal médicamenteux :

Deux molécules sont utilisées dans le traitement de la fatigue chez le patient atteint de SEP, même si il n'y a pas de preuve de leur efficacité :

- L'Amantadine 100 mg (MANTADIX®) qui est un agoniste dopaminergique indirect. Son action se fait principalement sur certains neuromédiateurs et grâce à ses effets sur l'hypertonie et l'akinésie, l'amantadine est prescrite principalement dans les formes débutantes de la maladie de Parkinson. Toutefois, elle peut aider à traiter la fatigue dans le SEP, bien que son mécanisme d'action reste inconnu, et même si elle est plus efficace dans les formes spastiques que flasques.

Dans cette indication, la posologie usuelle est de 200 mg/jour, soit une capsule le matin et le midi, la prise après 17h pouvant induire une insomnie (effet secondaire possible).

- Le Modafinil 100 mg (MODIODAL®) qui est un psycho-stimulant (ou noo-analeptique) non amphétaminique  $\alpha$ -1 mimétique. Sa tolérance est bonne sur du long terme sans risque de dépendance et d'effets cardiovasculaires. Il ne modifie pas le sommeil nocturne. Ce médicament d'exception est assez onéreux et doit être prescrit initialement en secteur hospitalier. Il est utilisé à la dose de 200 à 400 mg/jour répartis en deux prises matin et midi. Il est indiqué essentiellement lorsqu'il existe une envie de dormir irrépressible.

A noter que la fatigue des patients atteints de SEP serait également soulagée par des pyridines. Ces molécules, comme la 4-amino-pyridine (4AP) ou fampridine (FAMPYRA®) et la 3-4 amino-pyridine (3-4AP) ou amifampridine (FIRDAPSE®), sont des bloqueurs des canaux potassiques : ce sont ces mêmes canaux qui dysfonctionnent lors de la chaleur extérieure (canicule) et des fièvres. La 4AP permet aux axones démyélinisés d'envoyer des signaux. Elle existe sous forme galénique à libération immédiate et prolongée.

- Adaptation du mode de vie :

- Eviter la chaleur qui a des effets délétères non seulement sur la fatigue mais aussi sur les autres symptômes de la maladie. La température idéale pour les activités aquatiques est de 29°C. Il faut boire frais, multiplier l'usage des climatiseurs meilleurs que les ventilateurs.

- Pratiquer une activité musculaire adaptée à la situation de chaque patient. L'activité physique destinée à conserver le potentiel musculaire de l'appareil locomoteur se révèle efficace pour lutter contre la fatigue.

De même, les séances de kinésithérapie sont très efficaces quand elles sont planifiées selon les besoins de chaque patient.

- Economiser son énergie lors de l'accomplissement des tâches quotidiennes. Pour cela, il faut revoir ses rythmes d'activités et l'organisation de son temps d'activité, et savoir identifier ce qui est fatiguant. Ce travail peut se faire avec l'aide d'un ergothérapeute, d'un kinésithérapeute, et/ou d'un psychomotricien.

- Bien se reposer nécessite de bien dormir. Il est des causes d'insomnie qu'il faut combattre et traiter ou prendre en compte comme par exemple les mictions nocturnes, les douleurs nocturnes, l'angoisse, etc. C'est un accompagnement à la fois psychologique et médicamenteux qui doit concourir à la relaxation de patient. [18] [48]

### **2.3.2 La douleur**

En pratique il est très important de traiter la douleur dans son contexte, il faut l'analyser au cas par cas. En effet nous avons vu qu'il existe différents mécanismes pouvant être à l'origine de la douleur qui nécessitent des traitements différents. De nombreux médicaments sont disponibles pour combattre la douleur ressentie lors de la SEP. Si les médicaments antalgiques usuels (pallier I pour le paracétamol et l'ibuprofène, et pallier II pour les opoïdes « faibles » comme la codéine ou le tramadol) ne sont pas suffisamment actifs on pourra envisager d'autres traitements :

- Les antidépresseurs de la famille des imipraminiques comme par exemple la clomipramine (ANAFRANIL®) et l'amitriptyline (LAROXYL®) utilisés pour les douleurs chroniques.
- Les antiépileptiques peuvent être proposés dans les douleurs qui sont paroxystiques (sensations d'éclair ou de lancement) et lors des névralgies notamment celle de la face. Par exemple, la gabapentine (NEURONTIN®), la

carbamazépine (TEGRETOL®), le valproate de sodium (DEPAKINE®) ou encore le clonazepam (RIVOTRIL®).

- Les antalgiques de pallier III (morphiniques) pourront être utilisés en cas d'échec des autres traitements.

Il pourra être utile d'informer le patient sur l'existence de centres spécialisés dans la prise en charge de la douleur dans plusieurs grandes villes (liste disponible sur le site internet du ministère de la santé <http://www.sante.gouv.fr>). [19] [48]

### **2.3.3 La spasticité**

La spasticité est une exagération du tonus musculaire, elle se traduit par une raideur des membres. Si ce phénomène permet d'une part au patient de conserver le tonus nécessaire à la marche (effet bénéfique), il peut d'autre part aller jusqu'à affecter la qualité de vie en provoquant des douleurs, des spasmes, ou en limitant les capacités de déplacements ou l'utilisation des bras.

#### **2.3.3.1 Les traitements disponibles actuellement**

- Pour aider le patient à bien gérer sa spasticité, l'intervention d'un kinésithérapeute est importante dans le cadre du traitement.
- Certains médicaments anti-spastiques ont une indication spécifique (AMM) dans le traitement de la spasticité liée à la SEP. Il s'agit du baclofène (LIORESAL®), myorelaxant à action centrale, et du dantrolène (DANTRIUM®), myorelaxant périphérique, à action directe sur les fibres musculaires striées.

Lorsque la spasticité provoque un handicap important, une pompe implantable contenant du baclofène peut être posée par un neurochirurgien en bas de la colonne vertébrale qui sera changée tous les 6 mois. Cette pompe délivre régulièrement des doses de ce médicament directement dans la cavité où se trouve la moelle épinière (LCR). Beaucoup plus rarement, une intervention chirurgicale sur certains nerfs pourra être proposée.

- Les benzodiazépines comme le diazépam (VALIUM®) et des antiépileptiques comme la gabapentine (NEURONTIN®) sont également proposés par certains neurologues. Ces différents traitements sont prescrits à doses progressives et

sous surveillance médicale, car leur efficacité et leur tolérance sont variables selon les patients.

- Parallèlement, lorsqu'il y a un retentissement fonctionnel, il est possible de faire des injections par voie IM de toxine botulique (substance chimique diminuant la contraction des muscles) directement dans le muscle d'un membre. L'objectif est de paralyser transitoirement le muscle de manière localisée. Il est souvent nécessaire de renouveler cette injection tous les trois ou quatre mois selon le degré de réponse. [48] [50]

#### **2.3.3.2 Prise en charge de la spasticité avec Sativex® (nabiximols) : une AMM mais toujours pas de commercialisation**



**Cannabis ou chanvre indien**

Le *Cannabis sativa* L. de la famille des Cannabaceae, est utilisé depuis des siècles pour ses propriétés médicinales, notamment antalgiques. Il est également connu pour ses propriétés psychoactives. Il contient des cannabinoïdes qui sont des dérivés terpénophénoliques. Son usage médical, ancestral, s'est perdu avec la prohibition, débutée dans le monde occidental vers 1930. Cependant depuis les années 1960, malgré le maintien de la prohibition, son potentiel intérêt médical a été à nouveau exploré : de multiples études ont été réalisées, certaines négatives (pas d'intérêt démontré dans la maladie de Parkinson par exemple), d'autres montrant un intérêt significatif dans les anorexies liées au VIH, dans les nausées et vomissement lors des chimiothérapies anticancéreuses, mais aussi lors de neuropathies ou encore lors de SEP.

Depuis la fin du vingtième siècle, son usage médical dans les pays occidentaux qui l'ont autorisé ne se fait plus uniquement par voie « traditionnelle » (plante fumée, ingérée ou vaporisée), mais par des formulations galéniques qui ont été élaborées telles que comprimés, sprays, patchs, ou encore sous forme de sodas et confiseries.

Le Sativex® (nabiximols) est un médicament à base d'extraits de cannabis, prescrit et distribué dans 18 pays européens et d'autres pays du monde. La première AMM de Sativex® a été accordée il y a 12 ans au Canada. En Europe il a fallu attendre quelques années de plus pour voir l'AMM octroyée au Royaume-Uni, en Espagne, en Autriche, en république Tchèque, en Allemagne, au Danemark, en Italie, en Suède, en Belgique, en Finlande, en Irlande, en Islande, au Luxembourg, aux Pays-Bas, en Norvège, en Pologne, en Slovaquie et au Portugal.

En France, il a obtenu une AMM en janvier 2014, avec pour indication "spasticité dans la sclérose en plaques après échec des autres thérapeutiques". La HAS a rendu un avis favorable en octobre 2014 pour un taux de remboursement par la sécurité sociale à 15% (SMR faible) dans cette indication. Cependant, il n'est toujours pas commercialisé en France en raison d'un désaccord concernant le prix de vente entre le gouvernement, représenté par le CEPS (Comité Economique des Produits de Santé) qui fixe le prix des médicaments, et le laboratoire distributeur du médicament (laboratoire Almirall).

Pourtant, ce médicament pourrait aider de façon considérable les patients atteints de SEP terriblement gênés dans leur vie quotidienne par des contractures musculaires douloureuses non soulagées par les médicaments actuellement proposés. D'ailleurs, de plus en plus de Français soulagés par le cannabis voyagent à l'étranger pour se fournir. [68]

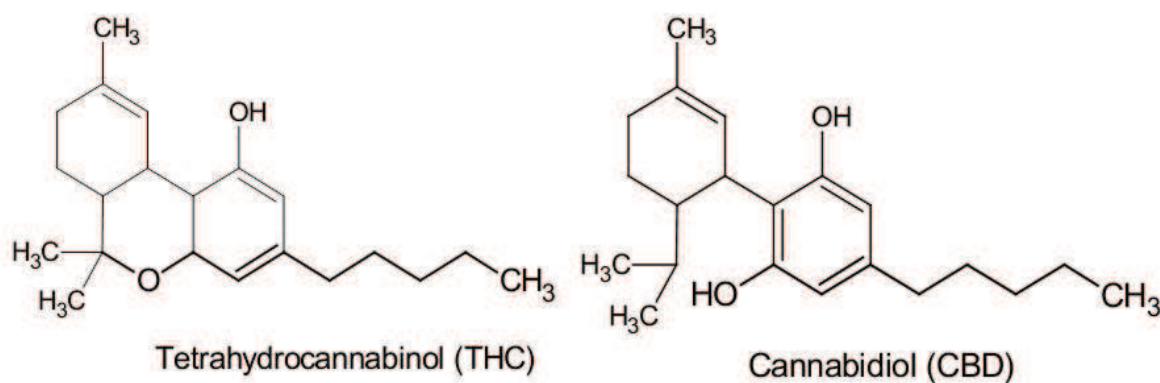
Sativex® (nabiximols) se présente sous la forme d'une solution pour pulvérisation buccale qui délivre 2 molécules présentes dans 2 extraits végétaux de cannabis, le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD). Une pulvérisation de 100 µl contient 3,8-4,4 mg d'extrait mou de *Cannabis sativa* L., *folium cum flore*, correspondant à 2,7 mg de THC et 3,5-4,2 mg d'extrait mou de *Cannabis sativa* L., *folium cum flore*, correspondant à 2,5 mg de CBD.

Ce médicament est soumis à la réglementation des stupéfiants. La primo-prescription est réservée aux neurologues hospitaliers et aux médecins de rééducation hospitaliers, avec une délivrance en pharmacie de ville. Le traitement par Sativex® doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté et spécialisé dans ce domaine thérapeutique.

Concernant les premières administrations du médicament, une période de titration est nécessaire pour déterminer la dose optimale. Le nombre de pulvérisations doit être augmenté tous les jours jusqu'à atteindre la dose efficace en veillant à ne pas utiliser

plus de 12 pulvérisations par jour. Le nombre et les horaires des pulvérisations sont variables d'un patient à l'autre. Un délai de 15 minutes minimum est nécessaire entre chaque pulvérisation.

En terme de tolérance, les événements indésirables les plus fréquents sont des effets neuropsychiques (étourdissements, somnolence/fatigue) et gastro-intestinaux (nausées, sécheresse buccale). [69]



**Figure 11 : Structures chimiques des molécules de THC et CBD [70]**

Le THC est le principal composant psychoactif du cannabis (responsable de la sensation de « planer »), c'est le cannabinoïde exogène le plus connu. Il fonctionne en se fixant sur les récepteurs CB1 et CB2 du cerveau humain. Les récepteurs CB1 sont principalement situés dans le système nerveux central et les récepteurs CB2 sont situés dans le système immunitaire et sont responsables de la régulation des fonctions corporelles. Les récepteurs CB1 influencent les sensations de plaisir, l'appétit, la mémoire et la concentration et les récepteurs CB2 modèrent les sensations de douleur et peuvent être responsables de l'homéostasie dans des parties du corps comme les reins et le foie. Le THC est liposoluble, c'est à dire qu'il a l'aptitude de s'accumuler dans les graisses corporelles. C'est la raison pour laquelle c'est l'un des composants qui met le plus de temps à disparaître de l'organisme, en comparaison à d'autres substances.

Le CBD est un autre cannabinoïde parmi les plus importants du cannabis, celui-ci semble réduire les effets psychotiques du THC. Le CBD module les effets du THC. Le CBD n'est donc pas psychoactif, il possède de grandes propriétés thérapeutiques et peut être indiqué contre les nausées, l'anxiété, et les convulsions par exemple. Il interagit avec les

récepteurs de la sérotonine et de l'adénosine qui jouent un rôle dans la régulation de la température du corps, des sensations de douleurs et des inflammations.

L'association THC/CBD agit en synergie et le CBD protège le patient des effets néfastes du THC. Ainsi, pour une utilisation thérapeutique ils sont indispensables l'un autant que l'autre, d'où l'intérêt de cette association médicamenteuse.

La spasticité est un symptôme très invalidant qui touche environ 80% des patients atteints de SEP. Son impact fonctionnel est majeur et atteint plusieurs systèmes comme la marche, le maintien de la posture et la fonction vésicale. De nombreuses sources scientifiques suggèrent que les traitements actuels disponibles sont insuffisants pour gérer ce symptôme de façon adéquate. Des traitements plus efficaces sont nécessaires et la commercialisation du Sativex® serait un nouveau progrès thérapeutique dans ce contexte. L'utilisation des cannabidoïdes au cours des dernières années dans les différents pays les ayant autorisés ont suscité beaucoup d'intérêt en raison de résultats cliniques et précliniques très encourageants.

Une étude italienne a regroupé les résultats cliniques de l'utilisation de Sativex® au cours de la dernière décennie et a reconnu son efficacité dans la gestion de la spasticité et également dans l'amélioration de la qualité de vie du patient. En outre, une faible incidence des effets indésirables liés à son utilisation soutient le bon profil de sécurité et sa tolérance [71]. Une autre étude italienne a été réalisée de janvier 2014 à février 2015 sur 1615 patients pendant 6 mois à partir du registre de l'agence italienne des médicaments. Les résultats très positifs ont montré dès le premier mois une amélioration de 20% chez 70,5% des patients [72]. Un registre post-commercialisation des patients qui ont reçu Sativex® au Royaume-Uni, en Allemagne et en Suisse contenant les données de 941 patients soutient qu'il s'agit d'un médicament bien toléré et bénéfique pour le traitement de la spasticité liée à la SEP [73]. Par ailleurs, il existe d'autres utilisations futures possibles de Sativex® dans le cadre de la SEP. En effet, une étude prouve l'efficacité de ce médicament pour améliorer les symptômes de la vessie hyperactive démontrant un impact favorable sur l'hyperactivité du détrusor. [74]

Nous disposons actuellement d'un grand nombre de preuves établissant que ce nouveau produit est bien toléré et apporte une amélioration adéquate de la spasticité, dans des délais relativement brefs, chez un pourcentage élevé de patients souffrant de spasticité

musculaire provoquée par la SEP ne répondant pas à un traitement de première ligne. [75]

#### **2.3.4 Les tremblements**

En cas de tremblements et de mouvements anormaux, des traitements médicamenteux peuvent être utilisés :

- Le propranolol (AVLOCARDYL®), la primidone (MYSOLINE®) ou encore le clonazépam (RIVOTRIL®). Leur efficacité est variable selon les patients. L'antituberculeux isoniazide (RIMIFON®) est parfois proposé à forte dose. Ces médicaments sont utilisés hors AMM, sauf pour le  $\beta$ - bloquant propranolol qui a une AMM à la dose de 40 mg pour les tremblements.
- Un traitement neurochirurgical peut également être envisagé. Il s'agit d'implanter dans le cerveau une électrode de stimulation. Celle-ci, reliée à un boîtier placé sous la peau, envoie des petites décharges électriques dans une zone du thalamus impliquée dans la régulation des mouvements. Ce traitement relativement lourd est réservé aux tremblements très invalidants, résistants aux traitements médicamenteux. [48]

#### **2.3.5 Les troubles urinaires**

Un bilan urodynamique permet de préciser le dysfonctionnement de la vessie et de son sphincter. Selon le type de trouble, des médicaments peuvent être proposés, certains favorisant la vidange de la vessie, d'autres permettant un meilleur contrôle des urines. Certains patients doivent recevoir en même temps ces deux types de traitements. [48]

- Hyperactivité vésicale en l'absence de résidu post-mictionnel :
  - Pour lutter contre l'incontinence, on utilisera un traitement anticholinergique oral : l'oxybutinine (DITROPAN®), le chlorure de trospium (CERIS®), la toltérodine (DETRUSITOL®) ou la solifénacine (VESICARE®). Mais, ces médicaments peuvent présenter des effets indésirables spécifiques à cette classe thérapeutique, tels que la majoration des problèmes de rétention urinaire.
  - S'il existe des troubles cognitifs dans la SEP, on évitera l'utilisation de la desmopressine (analogue de l'hormone antidiurétique) qui peut entraîner des troubles ioniques graves.

- Au début de la maladie, on peut proposer des techniques de rééducation fonctionnelle. On peut même proposer dans certains cas l'utilisation de sondages intermittents pour l'amélioration de la vie sociale.

- En cas de résidu post-mictionnel ou en cas d'échec des traitements précédents :

- Contre l'hypo-contractilité du détrusor (muscle de la vessie qui se contracte lors de la miction) on préconise les  $\alpha$ -bloquants tels que l'alfuzosine (XATRAL®) ou la tamsulosine (JOSIR®) qui favorisent l'ouverture du col. On peut proposer des sondages intermittents pour leur rôle rééducatif au début de la maladie.

- En cas de dyssynergie vésico-sphinctérienne, les  $\alpha$ -bloquants peuvent se révéler insuffisants. Dans ce cas, on peut proposer des anti-spastiques comme le baclofène (LIORESAL®) pour lever l'hypertonie du sphincter striés. Mais, quoi qu'il en soit le sondage intermittent est l'indication préférentielle.

- En milieu spécialisé, quand il y a échec des anticholinergiques, on pourra réaliser des instillations vésicales de toxine botulique intra-détrusorienne qui à l'indication spécifique dans la SEP (AMM). La toxine botulinique de type A agit par blocage de la jonction neuromusculaire en inhibant la libération d'acétylcholine.

- En cas d'échec de toutes les techniques précédentes, le geste chirurgical peut être envisagé. [50] [76]

### **2.3.6 Les troubles sexuels**

Ces troubles sont dus en partie à une atteinte des voies nerveuses impliquées dans l'érection ou dans la lubrification du vagin. Des facteurs psychologiques peuvent également jouer un rôle, il est important de les prendre en charge en parallèle des traitements médicaux.

- Chez l'homme :

Les traitements de première intention dans les troubles de l'érection sont : le sildénafil (VIAGRA®), le tadalafil (CIALIS®), le vardénafil (LEVITRA®), et l'avanafil (SPEDRA®). Ces médicaments sont pris par voie orale une heure avant le rapport sexuel. Ils renforcent le processus naturel puisque l'excitation sexuelle est indispensable à l'érection.

En cas d'échec ou de contre-indication aux traitements précédents, on peut recourir aux injections dans le corps caverneux du pénis (intra-cavernale). La molécule est une prostaglandine E1, l'alprostadil (EDEX®, CAVERJECT®) qui provoque l'érection même en l'absence d'excitation sexuelle.

Cette prostaglandine existe également en application locale, c'est une crème, l'alprostadil (VITAROS®), que l'on introduit dans l'urètre.

Il existe des moyens mécaniques (dispositifs médicaux) provoquant l'érection, mais leur utilisation est peu courante en France.

Le traitement de l'anéjaculation est plus délicat et les possibilités de traitements moins nombreuses. Il existe le chlorhydrate de minodrine (GUTRON®).

- Chez la femme :

Les femmes souffrent surtout de troubles de la libido et d'une diminution de la lubrification vaginale. Hormis les lubrifiants vaginaux (SENSILUBE®, MONASENS®, etc.), peu de traitements spécifiques sont disponibles. [77]

### **2.3.7 Les troubles digestifs**

- La diarrhée :

Les diarrhées dans le cadre de la SEP sont en général d'origine infectieuses et la coproculture s'avère alors essentielle. En même temps que le traitement visant spécifiquement le germe en cause, il convient de rappeler que la réhydratation et les conseils hygiéno-diététiques adaptés restent les bases du traitement. Il faut le lopéramide (IMMODIUM®) pour son risque inverse de blocage du transit, et préférer le racécadotril (TIORFAN®) dépourvu d'effet sur le SNC (c'est un anti-sécrétoire intestinal). Selon les cas, on peut y adjoindre un traitement antispasmodique pour les douleurs abdominales comme la trimébutine (DEBRIDAT®), ou des topiques absorbants comme l'argile ou les silicones (SMECTA®, METEOSPASYL®) en cas de ballonnements associés. Des levures ou des ferments lactiques peuvent être conseillés pour rééquilibrer la flore intestinale.

- La constipation :

Il faut prévenir le patient que ce trouble est malheureusement chronique et son intensité dépendante du degré de démyélinisation. Cela peut prendre une telle ampleur

qu'un soutien psychologique peut être nécessaire. Comme pour la diarrhée, il faut suivre les règles hygiéno-diététiques adaptées. Il existe un arsenal thérapeutique favorisant le transit. Ces laxatifs sont différenciés par leur mode d'action, voici les principales familles avec quelques exemples de spécialités disponibles : les laxatifs de lest (SPAGULAX®, TRANSILANE®), les laxatifs lubrifiants (LANSOYL®), les laxatifs locaux (MICROLAX®, EDUCTYL®), les laxatifs osmotiques (DUPHACLAC®, FORLAX®), les laxatifs stimulants (DULCOLAX®), et enfin les lavements (NORMACOL®) qui sont utilisés en dernier recours. [15]

### **2.3.8 Les troubles psychologiques**

Un suivi avec un psychiatre ou un psychologue est souvent très utile lors de périodes difficiles de la maladie. Parallèlement, il est parfois nécessaire de prendre un médicament antidépresseur durant plusieurs mois. Le choix de cet antidépresseur est défini par le médecin traitant ou le psychiatre qui est familier avec la SEP afin de limiter les effets indésirables, quelque fois gênants dans la vie quotidienne (sècheresse buccale, aggravation des troubles urinaires, somnolence, etc.). Il est essentiel d'exprimer au neurologue qui suit l'évolution de la maladie sa souffrance morale, ses troubles anxieux, voire dépressifs. Cela peut guider le choix dans la prescription et dans le suivi du traitement de fond de la SEP. [48]

## **2.4 Traitements non médicamenteux**

- Kinésithérapie

Elle a pour objectifs de maintenir le plus longtemps possible l'autonomie du patient, puis de prévenir les complications liées à l'immobilisation. En l'absence de handicap, elle permet de limiter la spasticité et ses complications (attitude vicieuse, etc.), de travailler la marche, la posture, l'équilibre, et de réaliser un renforcement musculaire doux. Lors des poussées sévères, au décours du traitement médicamenteux, elle aide à la récupération. Lors de l'installation du handicap, elle nécessite des aides techniques adaptées et un aménagement de l'environnement privé et professionnel. Une rééducation périnéale ou anale est aussi utile pour diminuer les troubles sphinctériens.

- Ergothérapie

Elle est souhaitable lorsqu'une gêne apparaît aux membres supérieurs ou lorsqu'il existe

un retentissement sur l'autonomie quotidienne (fonction ou adaptation).

- Orthophonie

La rééducation orthophonique est souhaitable s'il existe des troubles cognitifs, des troubles de déglutition ou des difficultés à articuler. Une rééducation respiratoire peut être proposée en stade avancé.

- Neurectomie et radicotomie

Elles peuvent être pratiquées dans certains cas de spasticité, ainsi qu'une chirurgie urologique dans certaines formes évoluées de troubles urinaires.

- Stimulation

La stimulation pour les troubles sphinctériens, ainsi que la stimulation thalamique pour les tremblements sont en cours d'évaluation. [50]

### **3 Les solutions complémentaires dans la prise en charge de la sclérose en plaques**

De grands efforts sont entrepris dans les hôpitaux et cabinets médicaux pour offrir des soins de qualité aux patients, sans pour autant parvenir à répondre à l'ensemble de leurs besoins. D'autres solutions sont proposées aux patients faisant partie des « médecines complémentaires », c'est à dire des pratiques de soins qui ne sont pas intégrées dans le système de santé dominant.

#### **3.1 Phytothérapie et aromathérapie dans la prise en charge de la SEP**

Malgré le succès de la médecine allopathique traditionnelle, nombreux sont les maux qui demeurent difficiles à traiter et pour lesquels les traitements proposés sont source d'effets indésirables altérant la qualité de vie des patients. D'où le développement de l'utilisation de traitements non conventionnels par les populations soucieuses de prévenir les maladies et soulager des maux qui résistent aux traitements médicaux. Cette évolution des besoins en santé et des réponses apportées par le système de santé amène le pharmacien à intégrer ces thérapies complémentaires dans le contexte des soins aux patients. Dans le cadre de la SEP, la phytothérapie et l'aromathérapie présentent un apport non négligeable car ils participent à réduire l'intensité de certains symptômes.

##### **3.1.1 Apport de la phytothérapie**

Les plantes ont toujours fait partie de l'environnement de l'homme. En Grèce, Hippocrate disait qu'il suffisait de quelques plantes pour guérir le corps humain. La phytothérapie est l'une des méthodes thérapeutiques les plus anciennes, elle consiste en l'utilisation de plantes médicinales pour soigner les maladies. Une plante est qualifiée « médicinale » lorsqu'elle contient une ou plusieurs parties possédant des propriétés médicamenteuses. Selon l'OMS, il existe plus de 20 000 plantes utilisées dans le monde pour leurs propriétés médicinales mais seulement 2000 à 3000 d'entre elles ont été étudiées au niveau scientifique. Une plante médicinale peut contenir des centaines voire des milliers de principes actifs différents. Ce sont des substances chimiques se trouvant

dans la plante médicinale agissant de façon isolée ou en association pour une action thérapeutique.

La phytothérapie se partage en deux grands types :

- Une pratique traditionnelle, très ancienne basée sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes empiriquement. L'OMS considère cette phytothérapie comme une « médecine traditionnelle » non conventionnelle du fait de l'absence d'étude clinique ;
- Une pratique basée sur les avancées et preuves scientifiques qui recherche des extraits actifs des plantes. Les extraits actifs identifiés sont standardisés. Cette pratique conduit aux phytomédicaments et selon la réglementation en vigueur dans le pays, leur circulation est soumise à l'AMM pour les produits finis, et à la réglementation sur les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) pour les préparations magistrales de plantes médicinales, celles-ci étant délivrées exclusivement en officine. On parle alors de pharmacognosie ou de biologie pharmaceutique. [78]

En général, les plantes que nous utilisons en phytothérapie sont inscrites à la pharmacopée française et/ou européenne. La pharmacopée est un ouvrage réglementaire qui regroupe l'ensemble des critères permettant d'assurer un contrôle optimal de la qualité des matières premières entrant dans la composition des médicaments. Ces textes sont publiés sous forme de monographies régulièrement mises à jour. La pharmacopée française actuellement en vigueur est la 11<sup>ème</sup> édition et la pharmacopée européenne actuellement en vigueur est la 9<sup>ème</sup> édition. La vente des plantes médicinales inscrites à la pharmacopée relève du monopole du pharmacien (art L.4211-1 5°).

Les plantes médicinales sont des drogues végétales au sens de la pharmacopée européenne dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Les drogues végétales sont essentiellement des plantes, parties de plantes ou algues, champignons, lichens, entiers, fragmentés ou brisés, utilisés en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais.

La liste des plantes de la pharmacopée française a été scindée en deux :

- Liste A (référence plus de 500 plantes médicinales) : qui concerne les plantes médicinales utilisées traditionnellement en allopathie, et pour certaines d'entre elles, en homéopathie ;
- Liste B (référence plus de 200 plantes médicinales) : plantes médicinales dont l'évaluation du rapport bénéfice/risque (effets indésirables potentiels supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu) est négatif pour une utilisation traditionnelle en préparation magistrale. [79]

La phytothérapie se décline sous plusieurs présentations, nous retrouvons d'une part les produits déjà conditionnés disponibles sous différents statuts réglementaires (médicaments avec AMM, compléments alimentaires, et les dispositifs médicaux), et d'autre part les préparations, réalisées uniquement dans une pharmacie et sous contrôle d'un pharmacien. Il existe deux types de préparations :

- Les préparations magistrales : réalisées pour un patient déterminé et selon une prescription médicale, en raison de l'absence de spécialité disponible. Elles sont préparées par une pharmacie d'officine ou par une pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé ;
- Les préparations officinales : réalisées en pharmacie d'officine, inscrites à la pharmacopée ou au formulaire national, et destinées à être dispensées directement aux patients de cette pharmacie.

Il existe différentes formes galéniques de plantes selon l'utilisation que l'on en fait. Nous pouvons retrouver les plantes médicinales sous forme solide mais aussi liquides. Selon la méthode d'extraction et le solvant utilisé, ce ne sont pas les mêmes principes actifs qui sont extraits. Les formes liquides sont principalement : les teintures mères, les macérats glycerinés, les extraits de plantes standardisés (EPS), l'extrait fluide classique. Les formes solides sont principalement : la plante entière, l'extrait sec nébulisé et la poudre.

Dans le cadre de la SEP, les plantes peuvent jouer un rôle au niveau symptomatique, mais elles peuvent potentiellement avoir également un rôle préventif, voire curatif. Par exemple, des recherches approfondies menées au cours des 10 dernières années ont montré que certaines plantes ciblent les voies inflammatoires, prévenant ainsi les

certaines maladies neurodégénératives comme la SEP. L'inflammation chronique joue un rôle majeur dans le développement de la SEP et l'efficacité de la consommation de plantes anti-inflammatoires est prouvée par la relation entre l'apparition des maladies neurodégénératives et les habitudes alimentaires. Effectivement, l'incidence de certaines maladies neurodégénératives chez les personnes vivant sur le continent asiatique, où les gens consomment régulièrement des épices et des plantes, est beaucoup plus faible que dans les pays du monde occidental. Malgré une expansion des médecines naturelles ces dernières années, l'apport de la phytothérapie dans le cadre de la SEP est encore sous estimé. [80]

Dans cette partie, nous allons étudier quelques plantes et champignons qui, dans le cadre de la SEP, peuvent avoir un rôle bénéfique. Ce dernier sera étayé, quand cela est possible, par des études scientifiques. Il est à noter que ce recueil tient compte de données issues de forum de patients atteints de SEP, mais aussi de conseils dispensés à l'officine dans le cadre de la phytothérapie.

Il sera indiqué pour chaque végétal si celui-ci figure à la pharmacopée française et/ou à la pharmacopée européenne. A noter que dans le cadre de l'EMA (Agence européenne des médicaments), il existe un comité nommé HMPC (Herbal Medicinal Products Committee) qui publie des monographies communautaires d'usage qui donne des informations sur les aspects thérapeutiques de la plante médicinale.

- **ACEROLA**



Généralités : L'acérola est un petit arbuste qui pousse à l'état sauvage dans les forêts sèches d'Amérique du Sud, d'Amérique Centrale et de Jamaïque.

Nom latin : *Malpighia glabra* L. ou *Malpighia punicifolia* L.

Famille botanique : Malpighiaceae.

Partie de la plante utilisée : Fruit ou « cerise des barbades » localement appelée « moureille » de couleur rouge brique qui ressemble à s'y méprendre à une cerise.

Composition :

- Vitamine C, vitamine B6, thiamine, riboflavine, niacine, vitamine E, calcium, magnésium ;
- Polyphénols.

Mode d'action/propriétés : Le fruit de l'acérola est bien connu des prescripteurs pour sa grande richesse en vitamine C (teneur exceptionnelle de 1800 mg/100 g), vitamine B6, thiamine, riboflavine, niacine, vitamine E, calcium, magnésium. Mais les graines de « la cerise des indes occidentales » auraient, quant à elles, un pouvoir « antiviellissement cutané ». Les extraits des graines de l'acérola posséderaient une action anti-oxydante due à leur richesse en polyphénols. L'acérola est couramment prescrit lors d'infections générales et répétées, de fatigue, de stress, de déminéralisation, et pour aider à la fixation du calcium et du fer.

Conseil d'utilisation : La posologie conseillée est d'un gramme par jour. Il existe en comprimés à croquer, en jus, en poudre, en gélule. On peut également consommer le fruit directement.

La vitamine C favorisant l'absorption intestinale du fer, il est intéressant de l'associer à la prise de spiruline qui contient beaucoup de fer. Cette association permet de mieux assimiler le fer contenu dans la spiruline. [81]

- **AUBIER DE TILLEUL**



Généralités : Grands arbres à écorce grise et lisse, feuilles cordiformes, présents dans les bois de toute l'Europe et d'Asie Mineure. Il est cultivé en Amérique du Nord et ses fleurs sont pentamères et agréablement parfumées, groupées en cymes. L'aubier de tilleul figure à la pharmacopée française (liste A) et européenne. Il existe

une monographie communautaire d'usage du HMPC de l'EMA.

Il peut être conseillé dans le cadre de la SEP pour détoxifier l'organisme, en particulier au niveau hépatique et rénal. C'est un draineur d'acidité, il favorise l'élimination des déchets métaboliques et molécules acidifiantes. L'aubier de tilleul agit également contre les douleurs par une action antispasmodique. Il est couramment conseillé aux patients en phytothérapie.

Nom latin : *Tilia cordata*.

Famille botanique : Tiliaceae selon la classification morphologique, et Malvaceae selon la classification phylogénétique.

Partie de la plante utilisée : Aubier.

Composition : Acides phénols, tanins, coumarines (fraxoside, esculoside) et phloroglucinol.

Mode d'action/propriétés : cholérétique, antispasmodique, vasculoprotecteur, veinotonique, anti-inflammatoire et analgésique. Actif puissant qui intervient à la fois sur les reins, le foie et les intestins, souvent utilisé en dépuratif, il facilite aussi la digestion.

Conseil d'utilisation : Disponible en tisane d'aubier, faire bouillir 10 minutes 40 grammes d'aubier dans un litre d'eau, à boire tout au long de la journée maximum 10 jours par mois pendant 3 mois. Boire beaucoup d'eau pour mieux drainer et éliminer les toxines. On peut également les retrouver sous forme de gélules ou ampoules. [82]

- **BOSWELLIA**



Généralités : Grand arbre originaire de l'Inde et implanté également en Afrique du Nord et au Moyen-Orient. En Inde, en Chine et en Afrique du Nord, on emploie la résine de boswellia depuis des millénaires. Traditionnellement, on faisait brûler la résine de diverses espèces de boswellia lors de cérémonies religieuses. On dit que la fumée de ces résines induit un état propice à la méditation, à la prière et à l'expérience

spirituelle. La résine de boswellia fait partie de la pharmacopée officielle de l'Inde et de la Chine. La médecine traditionnelle ayurvédique lui attribue des propriétés anti-inflammatoires utiles pour le traitement des douleurs rhumatismales, de l'inflammation du tube digestif et des voies respiratoires ainsi que de diverses affections cutanées.

La SEP étant une maladie inflammatoire, l'effet anti-inflammatoire du boswellia sur la déficience cognitive a été étudié en 2014 par une équipe de scientifiques Iranien. L'essai a été réalisé sur 80 patients atteints de SEP, la moitié a reçu un placebo et l'autre moitié 300 mg d'extrait standardisé de poudre de résine de boswellia deux fois par jour pendant deux mois. Ils ont réussi à mettre en évidence une amélioration significative de la mémoire visuo-spatiale. En revanche, aucun effet sur la mémoire verbale et sur la vitesse de traitement de l'information n'a été observé. [83]

Par ailleurs, une autre étude Allemande a été publiée en 2014 sur les acides boswelliques présents dans la résine du boswellia. Les lymphocytes Th1 et Th17 (produisant l'IFN- $\gamma$  et l'IL-17) sont impliqués dans la physiopathologie de la SEP. Cette étude démontre que les acides boswelliques sont capables de réduire la différenciation des lymphocytes T CD4+ en Th17 réduisant la libération des IL-17. Cette étude ouvre une perspective au traitement de la SEP. [84]

Nom latin : *Boswellia serrata*, *boswellia papyfera*.

Famille botanique : Burseraceae.

Partie de la plante utilisée : Sécrétion (oléo-résine) récupérée après incision du tronc.

Composition : Acides triterpéniques (acides boswelliques), glycosaminoglycanes (4-O-méthyl-glucuronoarabinogalactane), huile essentielle, phénols, gomme-oléorésine, stérols, tanins.

Mode d'action/propriétés : Effet anti-inflammatoire puissant des acides boswelliques, de type non stéroïdien. Il semblerait que sa combustion libèrerait du transhydrocannabinol, proche parent du tétrahydrocannabinol, substance à laquelle on attribue les vertus psychotropes au cannabis. Grâce à l'inhibition de la 5-lipoxygénase et à son effet anti-inflammatoire non stéroïdien il diminue de façon notable les symptômes de la maladie de Crohn. Le Boswellia est couramment utilisé dans de nombreuses maladies chroniques inflammatoires (maladies respiratoires, articulaires, intestinales, etc.).

Conseil d'utilisation : Le plus souvent disponible en gélules, capsules ou comprimés, la posologie la plus courante est de 300 mg de résine trois fois par jour. [85]

- **CANNEBERGE**



Généralités : La canneberge est une baie rouge qui pousse dans des sols marécageux de la « Nouvelle-Angleterre » et le Nord de la côte Est des Etats-Unis. Les Amérindiens, qui l'appelaient Imbi ou Atoka, maîtrisaient déjà l'usage de ces baies sauvages et de leurs qualités thérapeutiques. Ils feront découvrir ce

fruit riche en métabolites bioactifs aux premiers colons et navigateurs transatlantiques qui l'utiliseront comme traitement préventif contre le scorbut pendant près de deux siècles. Dès 1923, bien avant la découverte des antibiotiques, des médecins américains

prescrivaient déjà la canneberge pour diminuer la récurrence des infections urinaire. Ce fruit figure à la pharmacopée européenne depuis 2015.

Dans le cadre de la SEP, les troubles urinaires étant fréquents, il peut être utile de faire quelques cures au cours de l'année.

Nom latin : *Vaccinium macrocarpon* (canneberge d'Amérique).

Famille botanique : Ericaceae.

Partie de la plante utilisée : Le fruit.

Composition :

- Glucides simples : fructose, glucose, saccharose, D-mannose ;
- Acide benzoïque, acide ascorbique, acide citrique, acide malique, acide quinique, acides phénoliques, acide hydroxycinnamique, acides organiques ;
- Polyols ;
- Anthocyanosides : 3-O-arabinosyl-péonidol ;
- Flavonoïdes (flavonols), pectines ;
- Proanthocyanidols ou PACs (tanins condensés) polymères de l'épicatéchol ;
- Resvératrol.

Mode d'action/propriétés : L'ingestion de canneberge inhibe l'adhérence des bactéries, notamment *Escherichia Coli*, aux parois du tractus urinaire. Cette action repose sur la présence dans la plante des proanthocyanidines à haut poids moléculaire. Si l'on se réfère aux résultats de plusieurs études cliniques récentes, l'utilisation de la canneberge permet de réduire le nombre d'infections urinaires de 20 à 50% par année.

Conseil d'utilisation : Disponible en jus de fruit, extrait sec de fruit, ou poudre de fruit. L'effet est obtenu s'il y a au minimum 36 mg de proanthocyanidines. Selon les spécialités on peut aller jusqu'à 3 prises par jour, avant les repas, en complément d'une bonne hydratation (minimum 1,5 L par jour) pour un meilleur effet et pour éviter les calculs urinaires (la canneberge est riche en acide oxalique).

Contre-indication : Eviter chez les personnes prédisposées aux calculs urinaires.

Interaction : Eviter de les consommer en grande quantité chez les personnes sous anticoagulants (en particulier la warfarine). De plus, la canneberge pourrait interagir avec les médicaments anti-acides (anti-H2 et IPP). [86]

- **CASSIS**



Généralités : C'est un arbrisseau touffu et odorant parfois appelé « groseillier noir », le cassissier trouve son origine dans le nord et l'est de l'Europe. Très vite, sa culture s'étend à toute la partie tempérée de l'hémisphère Nord. En France, surtout en Bourgogne, on le cultive pour la récolte de ses fruits, petites baies noires appréciées pour la fabrication de la célèbre liqueur. Les feuilles, à l'arôme si agréable, sont depuis longtemps connues pour leurs propriétés antirhumatismales et diurétiques. Le cassis figure à la pharmacopée française (liste A) et européenne. Il existe une monographie communautaire d'usage du HMPC de l'EMA.

Des recherches cliniques récentes publiées en 2014 ont démontré que les baies de cassis peuvent prévenir les maladies neurodégénératives et améliorer les fonctions motrices et cognitives. Ces effets sont liés à des composés tels que les anthocyanes, l'acide caféique, la catéchine, la quercétine, le kaempférol et les tanins présentant des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires. Puisque le stress oxydatif et l'inflammation semblent être impliqués dans le vieillissement cérébral et dans les maladies neurodégénératives, il est théorisé qu'une consommation accrue d'antioxydants peut être efficace pour prévenir ou améliorer ces maladies.

On s'intéresse de plus en plus au potentiel des polyphénols naturels présents dans les baies pour améliorer la mémoire, l'apprentissage et les capacités cognitives générales. Différents composés polyphénoliques ont montré des propriétés anti-oxydantes au

niveau cérébral, rompant ainsi le cercle vicieux du stress oxydatif et des lésions tissulaires.

Cela n'est pas valable uniquement pour le cassis, de nombreux chercheurs ont également démontré les effets neuroprotecteurs des baies de la fraise, de la myrtille, de la mûre, de la myrtille et du mûrier par leurs composés antioxydants et anti-inflammatoires naturels présents dans les matrices végétales de ces baies. [87]

D'autre part, l'huile des graines de cassis contient un composé connu sous le nom de l'acide gamma-linolénique (acide gras de la famille des oméga-6) qui serait utile dans le traitement de la SEP. Andrew Weil, professeur de médecine à l'Université de l'Arizona à Tucson et auteur de Natural Health, Natural Medicine, soutient fermement l'acide gamma-linolénique en tant qu'anti-inflammatoire efficace dans le traitement des maladies auto-immunes. Il recommande de prendre 500 milligrammes d'huile de cassis deux fois par jour et dit que l'amélioration peut être attendue après huit semaines. L'acide gamma-linolénique peut également être trouvé dans l'huile de bourrache et d'onagre. [88]

Nom latin : *Ribes nigrum*.

Famille botanique : Grossulariaceae.

Partie de la plante utilisée : Feuille, fruit, bourgeon, huile des graines.

Composition :

#### FEUILLES

- Flavonoïdes (quercétol, kaempférol, myricétol, isorhamnétol, isoquercétol) ;
- Anthocyanosides ;
- Acide hydroxycinnamique, acide chlorogénique, acide caféique, acide p-coumarinique ;
- Traces d'huile essentielle à sabinène et trans-béta-caryophyllène.

#### FRUIT

- Glucides, vitamine C, vitamine E ;
- Polyphénols : flavonoïdes (quercétine) et anthocyanosides ;

- Caroténoïdes ;
- Polysaccharides.

#### HUILE DES GRAINES

Alpha-tocophérol, acide linoléique et acide alpha-linolénique, acide gamma-linolénique, acide stéaridonique.

#### BOURGEOON

Les bourgeons de cassis contiennent des huiles essentielles, environ 55% d'eau, des acides aminés, des minéraux, des flavonoïdes et deux anthocyanidols.

Mode d'action/propriétés :

#### FEUILLES

- Activité anti-inflammatoire et analgésique par inhibition des COX-1 et COX-2 sans effet ulcérogène (effet comparable aux AINS de référence) ;
- Effet antioxydant en piégeant les radicaux libres et en s'opposant à la lipopéroxydation par les proanthocyanidines oligomères ;
- Les proanthocyanidines ont une activité anti-inflammatoire liée à une inhibition de l'infiltration des leucocytes, une régulation à la baisse des molécules d'adhésion endothéliales, ICAM-1 et VCAM-1, une modulation du TNF-alpha induite par la transcription du VEGF ;
- Activité salidiurétique et natriurétique, effet antihypertenseur, angio-protecteur et antiviral.

#### FRUIT

- Action favorable sur la circulation veineuse, la microcirculation et l'acuité visuelle ;
- Le jus des fruits riche en vitamine C est adaptogène, aide à lutter contre le stress, antiviral (antigrippal spécifique en inhibant l'absorption du virus influenza A et B sur la cellule par les anthocyanosides et anti-herpétique), anti-diarrhéique, et antioxydant ;
- Immunostimulant, stimulation de l'activité des macrophages, surtout celle de l'activité de IL-1 $\beta$ .

#### HUILE DES GRAINES

- Riche en oméga-3 et oméga-6, action anti-inflammatoire et anti-thrombique, apaise les douleurs articulaires et inflammatoires ;

- Souplesse et élasticité de la peau.

#### BOURGEON

- Les bourgeons ont une activité anti-inflammatoire plus importante que celle des feuilles, stimulent la production de cortisol par les glandes surrénales, augmentent le tonus sympathique (l'action anti-inflammatoire des bourgeons atteindrait le tiers de celle de la cortisone) ;
- Propriétés antioxydantes, effet antibactérien.

Conseil d'utilisation : Disponible en teinture mère de feuilles, extrait fluide, EPS de feuilles, macérat glyciné de bourgeons, tisanes de feuilles, huile de graines et poudre micronisée. Les prises se font en général 3 fois par jour.

Contre-indication : Eviter chez la femme enceinte et allaitante. [89]

#### • CORDYCEPS



Généralités : Le cordyceps est un champignon comestible entomopathogène (qui infecte les insectes) de la pharmacopée Chinoise, également appelé « champignon chenille ». C'est un champignon dont le mycélium se développe normalement dans l'organisme de la chenille *Hepialus fabricius* et d'autres Lépidoptères.

Sa partie aérienne (le carpophore), qui a la forme d'un doigt (de 4 cm à 11 cm de long), se développe après la mort de l'insecte en une sorte de prolongement de son corps. On le trouve au pied des arbres dans les hautes montagnes de la Chine (plus de 4 000 m d'altitude). Les chinois emploient le cordyceps depuis environ 1000 ans. De nos jours, on cultive le mycélium sur un substrat à base de riz. Ce champignon est à l'origine du développement du traitement Gilenya® (fingolimod), immunopresseur sélectif disponible depuis 2011 (voir partie 2, paragraphe 2.2.2.3). C'est un analogue structural de la sphingosine naturelle qui induit une modulation des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (S1P) présents dans de nombreux organes (cerveau, cœur, poumons,

pancréas, etc.) et sur les lymphocytes. Tout a commencé en 1985, lorsque le Professeur Japonais Tetsuro Fujita s'est aperçu lors de ses recherches sur les plantes médicinales, que ce champignon pouvait provoquer la suppression du système immunitaire des insectes parasites dont il était porteur. Le groupe de recherche du Professeur Tetsuro Fujita à l'université de Kyoto a synthétisé le fingolimod en étudiant les relations structure activités des dérivés du métabolite fongique. Ce traitement est innovant, d'autant plus que c'est le premier traitement de la SEP par voie orale.

Une étude Chinoise publiée en 2017 menée sur le modèle murin de la SEP (Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale ou EAE), démontre que le cordyceps atténue efficacement la sévérité de l'EAE et les lésions pathologiques liées à l'EAE. Il diminue le nombre de Th1 en périphérie. Les résultats de cette étude soutiennent fortement le potentiel thérapeutique de ce champignon dans le cadre de la SEP. [90]

Nom latin : *Cordyceps sinensis* ou *Ophiocordyceps sinensis*.

Famille botanique : Cordycipitaceae, parfois classé dans les Clavicipitaceae (classe des Ascomycètes).

Partie de la plante utilisée : Mycélium ou partie aérienne (carpophore).

Composition : Protéines, acides aminés, polyamides en petites quantités (cadavérine, spermine, spermidine, putrescine), polysaccharides, stérols (ergostérols,  $\beta$ -sitostérol, daucostérol, campestérols), nucléosides (adénine, uracile, uridine, désoxyuridine, guanosine, thymidine), acides gras et acides organiques, vitamines (B1, B2, B12, E et K), minéraux (magnésium, calcium, potassium, sodium, fer, cuivre, manganèse, zinc, selenium, etc.).

Mode d'action/propriétés : C'est un champignon adaptogène (augmente l'énergie physique et la résistance), il combat le stress et la fatigue, il stimule le système immunitaire et la fonction sexuelle. C'est un neuroprotecteur et un protecteur de la fonction rénale. Il est couramment utilisé pour traiter l'asthme et la BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive). C'est un antioxydant et anti-tumoral.

Conseil d'utilisation : Disponible sous forme naturelle ou en gélule d'extrait en poudre, il est recommandé de prendre entre 3 et 10 grammes de poudre de champignon par jour ou équivalent. [91]

- **COQUELICOT**



Généralités : Mentionné chez Dioscoride au II<sup>ème</sup> siècle, Platéarius mentionne trois sortes de pavots : le blanc (fournissant l'opium), le noir et le rouge qui doit être le coquelicot. Originaire du bassin Méditerranéen, le coquelicot égaie au mois de mai les champs grâce à ses fleurs aux pétales doux et fins, d'une belle couleur rouge. Cette coloration est due à la présence d'anthocyanosides. Cette plante figure à la liste A de la pharmacopée française.

Le patient atteint de SEP peut l'utiliser pour ses vertus thérapeutiques sur la nervosité, l'anxiété, l'insomnie mais aussi lors de névralgies.

Nom latin : *Papaver rhoeas*.

Famille botanique : Papaveraceae.

Partie de la plante utilisée : Le pétale.

Composition :

- Mucilages ;
- Anthocyanosides, avec la cyanidine comme aglycone (pigments) ;
- Alcaloïdes isoquinoléiques (jusqu'à 0,12%) dont la moitié est constituée par la rhoeadine, l'isorhoeadine et la rhoeagénine, avec les alcaloïdes mineurs :

berbérine, coptisine, allocryptopine, protopine, coulteropine, sinactine, +/- isocorydine, +/- roemerine, +/- rhoeagénine ;

- Flavonoïdes et acides phénoliques : acide para-hydroxybenzoïque, acide protocatéchique, kaempférol, quercétine, lutéoline, hypolaétine 3-O- $\beta$ -D-glucopyranosylquercétine (isoquercétine).

Mode d'action/propriétés : Le pétale de coquelicot renferme des alcaloïdes qui ont une action remarquable sur les troubles du sommeil. Ils ont un effet sédatif qui fait disparaître la nervosité excessive, l'anxiété et l'émotivité. Grâce à son action douce sans aucun risque d'accoutumance, le coquelicot est recommandé notamment pour les personnes âgées et les enfants. Les alcaloïdes ont également des propriétés antitussives, augmentées par la présence de mucilages très adoucissants (fait partie des espèces pectorales). Le coquelicot est ainsi un calmant efficace de la toux et des irritations de la gorge. On peut également l'utiliser en cas de palpitation cardiaque.

Conseil d'utilisation : Ne pas dépasser les posologies recommandées. Disponibles en teinture mère de plante entière, en extrait sec aqueux ou hydro-alcoolique et en infusion. Les prises se font généralement au moment du repas du soir et au coucher.

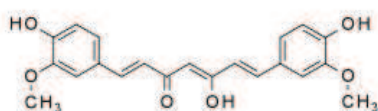
Contre-indication : Eviter chez la femme enceinte et allaitante. [92]

- **CURCUMA**

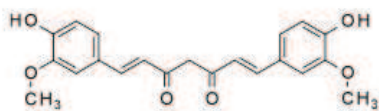


Généralités : L'utilisation de cette plante originaire de Java à des fins alimentaires ne saurait faire oublier ses propriétés médicinales, connues des populations d'Inde et d'Asie du Sud Est depuis des temps très anciens. C'est une grande plante à fleurs jaune pâle regroupées en épi. En hiver, on arrache son rhizome, on le sèche et on le réduit en poudre pour l'utiliser pour ses propriétés aromatiques. Le curcuma figure à la pharmacopée française (liste A) et européenne. Il existe une monographie communautaire d'usage du HMPC de l'EMA.

forme énolique:



forme cétone:



**Figure 12 : Structure chimique de la curcumine**  
[154]

La plante est riche en huile essentielle et composés phénoliques : les curcuminoïdes. La curcumine est un composant diphenolique jaunâtre hydrophobe du curcuma qui peut interagir et moduler plusieurs voies de signalisation cellulaire et prévenir le développement de diverses maladies neurologiques auto-immunes. Des études ont rapporté que la curcumine est un puissant agent anti-inflammatoire et

antioxydant qui peut moduler les protéines régulatrices du cycle cellulaire, les enzymes, les cytokines et les facteurs de transcription dans les troubles liés au SNC, y compris la SEP. Selon une étude publiée en octobre 2017, la curcumine présente des effets neuroprotecteurs significatifs dans la SEP par des mécanismes antioxydants, anti-inflammatoires, et anti-prolifératifs en interagissant avec divers facteurs de transcription (par exemple NF kappa B ou AP-1), enzymes (par exemple COX-2), cytokines inflammatoires (par exemple IL-1, IL-6, TNF et chimiokines), protéines, facteurs de croissance et récepteurs. Cette étude fournit des preuves convaincantes concernant le potentiel thérapeutique de la curcumine, cependant, des études à grande échelle sur l'homme sont nécessaires pour étayer la recommandation officielle de la curcumine dans le cadre de la SEP. [93] [94]

Par ailleurs, en Inde, la prévalence de la maladie d'Alzheimer, chez les personnes âgées de 70 à 79 ans, est 4,4 fois inférieure à celle des Etats-Unis. Certains chercheurs pensent que la consommation d'épices et en particulier de curcuma en est la cause (neuroprotection).

Nom latin : *Curcuma longa*.

Famille botanique : Zingiberaceae.

Partie de la plante utilisée : Rhizome.

### Composition :

#### PLANTE

- 45 à 55 % d'amidon et d'arabino-galactanes (ukonanes) ;
- Curcuminoïdes (colorant jaune) : curcumine, desméthoxycurcumine, bidesméthoxycurcumine, dihydrocurcumine (principe actif majeur) ;
- Phellandrène, zingibérène,  $\beta$ -curcumène et delta-curcumène, tumérone (60%),  $\alpha$ -ar-tumérone et  $\beta$  ar-tumérone, curlones, atlantones.

#### HUILE ESSENTIELLE

- Sesquiterpènes monocycliques : carbures (zingibérène (25%),  $\beta$ -curcumène et delta-curcumène), ar-curcumène ;
- Sesquiterpènes oxygénés (cétones) : tumérone (60%),  $\alpha$ -ar-tumérone et  $\beta$  ar-tumérone, curlones, atlantones ;
- Monoterpènes :  $\alpha$ -phéllandrène.

Mode d'action/propriétés : Une des propriétés du curcuma réside dans son pouvoir anti-inflammatoire. Celui-ci s'exerce en réprimant les fonctions des principaux acteurs de l'inflammation. Grâce à son pouvoir antioxydant, le curcuma piège les radicaux libres, avec une des meilleures efficacités jamais décrites. La synergie des effets anti-inflammatoire et antioxydant de la plante permet de neutraliser les substances cancérigènes apportées par l'alimentation ou résultant d'un comportement à risque (chez les fumeurs par exemple). Le curcuma agit d'autre part sur le syndrome du colon irritable en stimulant de façon très sensible la production et la qualité du mucus gastrique. Celui-ci va alors tapisser la paroi intestinale et combattre les irritations, favorisant une atténuation des douleurs abdominales et une bonne rééducation du transit intestinal. Le curcuma est riche en huile essentielle qui empêche le développement de nombreux micro-organismes (action bactériostatique). Il abaisse le taux de cholestérol total et des triglycérides. La plante améliore la sécrétion et l'excrétion de la bile au niveau de l'intestin. Elle va stimuler l'appétit et est donc très conseillée dans les périodes de convalescence.

Conseil d'utilisation : La pipérine du poivre augmente la biodisponibilité de la curcumine. Le curcuma se présente sous forme de teinture mère de rhizome, d'huile

essentielle, de poudre de rhizome, d'extrait sec, d'EPS et de jus de curcuma. La posologie va d'une cuillère à café à trois cuillères à soupe pour un effet anti-inflammatoire.

Contre-indication : Eviter en cas d'obstruction des voies biliaires, en cas d'ulcère gastro-duodénal et en cas d'allergie. En dehors de la consommation dans l'alimentation, il n'est pas recommandé de l'utiliser à forte dose chez la femme enceinte, allaitante, et chez les enfants.

Interaction : anticoagulants. [95]

- **ELEUTHEROCOQUE**



Généralités : L'éleuthérocoque ou ginseng de Sibérie est également appelé « buisson du diable ». Petit arbuste épineux de 2 à 3 mètres à feuilles palmées et longuement pétiolées. Il produit des fruits noirs et charnus. Cette plante est un revitalisant exceptionnel, capable d'accroître les performances physiques et intellectuelles ainsi que la résistance du corps aux stress environnementaux. Elle figure à la pharmacopée française (liste A) et européenne. Il existe une monographie communautaire d'usage du HMPC de l'EMA.

Nom latin : *Eleutherococcus senticosus*, *Acanthopanax senticosus*.

Famille botanique : Araliaceae.

Partie de la plante utilisée : Racine.

Composition :

- Polysaccharides ;

- Hétérosides : éleuthérosides (désignés de A à M) dont certains sont spécifiques (I à M) et les autres plus banals : isofraxoside, glucosides du syringarésinol et de l'alcool sinapylique, avec daucostérol et sésamine non hétérosidiques ;
- Composés phénoliques ;
- Coumarines et lignanes, acides phénylpropaniques.

Indications : Asthénies physiques et sexuelles, préparation aux efforts sportifs.

Mode d'action/propriétés : C'est un excellent adaptogène, c'est à dire qu'il ramène à la normale des constantes physiologiques perturbées par des conditions pathologiques. Chez les sportifs, il permet d'augmenter la vitesse d'exécution, la qualité et la capacité à fournir un effort physique. Il favorise la résistance de l'organisme à l'effort et facilite la récupération. Cette plante est très utilisée dans les pays de l'est pour augmenter les performances des athlètes. C'est un excellent antifatigue, il réduit l'activité des cellules NK (Natural Killer), et réduit l'élévation de la cortisone induite par un stress. Il stimule le SNC en épargnant la dégradation des catécholamines (inhibe la COMT). Il augmente la concentration intellectuelle. Grâce à ses polysaccharides il possède des propriétés immunostimulantes (action sur les macrophages et lymphocytes). C'est également un stimulant endocrine (surrénales et glandes sexuelles). C'est aussi un anti-inflammatoire, un neuro-protecteur, anti-hyperglycémiant et hypolipémiant.

Conseil d'utilisation : Il est conseillé de le prendre le matin, le midi ou en début d'après midi afin de ne pas perturber le sommeil. Disponible en teinture mère de racines, extrait sec, extrait fluide et poudre de racines, il est conseillé de prendre 1 gramme de drogue par jour. En curatif poursuivre la cure jusqu'à amélioration. En préventif, il est préconisé de faire des cures de 4-6 semaines.

Contre-indication : Eviter chez la femme enceinte, les enfants de moins de 12 ans, en cas d'hypertension artérielle ou maladie cardiaque, en cas de diabète, et en cas de maladie sensible aux estrogènes (cancer du sein par exemple).

Interaction : anticoagulants, antidiabétiques. [96]

- **GINGEMBRE**



Généralités : C'est une herbe vivace au rhizome horizontal originaire de l'Inde. Cette plante figure à la pharmacopée française (liste A) et européenne. Il existe une monographie communautaire d'usage du HMPC de l'EMA.

Selon certaines études, l'administration de gingembre pourrait avoir un impact positif sur les patients atteints de SEP par ses propriétés immunomodulatrices. Selon une étude publiée en 2017, l'extrait de gingembre module l'expression des chimiokines CCL20 et CCL22 et de leurs récepteurs (CCR6 et CCR4) dans le SNC des souris avec l'EAE. Rappelons que les chimiokines facilitent l'infiltration des leucocytes dans le SNC qui est une étape essentielle dans la pathogenèse de la SEP. Le gingembre a également de larges propriétés anti-inflammatoires. [97]

Selon une autre étude publiée en 2015, l'extrait de gingembre réduit l'expression d'IL-17 et d'IL-23 dans le plasma et le SNC des souris atteinte d'EAE. Les IL-17 et IL-23 jouent un rôle important dans la pathogenèse de plusieurs maladies auto-immunes telles que l'EAE et la SEP. [98]

Le potentiel thérapeutique du gingembre dans le traitement de la SEP doit être davantage exploré.

Nom latin : *Zingiber officinale*.

Famille botanique : Zingiberaceae.

Partie de la plante utilisée : On utilise son rhizome (en forme de main) qui contient une huile de couleur paille à l'odeur camphrée caractéristique et à la saveur poivrée, intense et chaude.

Composition :

- Huile essentielle (2,5 à 3%) :

- Sesquiterpènes et dérivés : zingibérène (30%), ar-curcumène (2-5%), bêta-bisabolène (3-6%), gammabisabolène, alpha-farnésène (4-5%), zingibérol, bêta-sesquiphellandrène (10%) ;
- Monoterpène et dérivés : camphène, géraniol, néral, linalol, citronellal.
- Arylalcane : gingérols, shogaols, paradols, gingérénones A et B (galanolactone dans variété chinoise)
- Acide gingersulfonique, acide pipécolique, acide cinnamique, glycérols.
- Amidon (50%), sucres ; lipides (3-8%).
- Vitamine A et vitamines B (niacine).

Mode d'action/propriétés : Les propriétés du gingembre sont extrêmement nombreuses et variées.

- Il présente une activité tonifiante, stimulante et revitalisante ;
- Il inhibe la synthèse des prostaglandines et leucotriènes par les gingérols et gingérénones conférant une activité anti-inflammatoire ;
- Au niveau digestif, il augmente le flux salivaire et le péristaltisme intestinal, c'est un tonique digestif ;
- C'est un protecteur gastrique et hépatique ;
- Il exerce une action sur les récepteurs D2 et 5HT3, conférant une puissante action anti-émétique à la dose de 2 grammes (shogaol et gingérol) ;
- C'est un puissant anti-oxydant (shogaol et gingérol) et immunostimulant ;
- Il est réputé pour son action aphrodisiaque, il augmente le nombre et la motilité des spermatozoïdes ;
- Il est composé de bêta-sesquiphellandrène lui conférant une action antibactérienne, antivirale, et antifongique ;
- Il serait également tonocardiaque, analgésique, anti-migraineux et hypocholestérolémiant.

Conseil d'utilisation : Il est utilisé frais, confit, séché ou en poudre, autant en phytothérapie qu'en cuisine. Il ne faut jamais dépasser 2g de gingembre séché par jour, en doses divisées, ce qui équivaut à 10g de gingembre frais. La propriété revitalisante est renforcée en présence de ginseng.

Contre-indication : Éviter chez la femme enceinte, éviter en cas de lithiases biliaires.

Interaction : interactions potentielles avec les anticoagulants (risque d'hémorragie par inhibition de l'agrégation plaquettaire). [99]

- **GINKGO**



Généralités : Le ginkgo est le dernier représentant de la plus vieille espèce d'arbre au monde (plus de 200 millions d'années), seul survivant aux changements climatiques et géologiques qui se sont opérés. Il existe de façon séparée des arbres mâles et femelles allant de 30 à 40 mètres de haut. L'appareil reproducteur femelle donne un « fruit » qui est consommé au Japon. La feuille est plus ou moins bilobée en forme d'éventail. Le ginkgo figure à la pharmacopée française (liste A) et européenne. Il existe une monographie communautaire d'usage du HMPC de l'EMA.

Une étude datant de 2006 a permis de montrer que le ginkgo permet d'améliorer les performances fonctionnelles chez les patients atteints de SEP. Cette étude a été menée sur 22 sujets atteints de SEP, la moitié des sujets ont reçu 240 mg par jour de ginkgo et l'autre moitié un placebo. Les résultats ont mis en évidence un effet bénéfique du ginkgo sur la fatigue, les performances fonctionnelles et la gravité des symptômes. [100]

Une autre étude publiée en 2007 montre que le *Ginkgo biloba*, administré deux fois par jour à la dose de 120 mg par prise, fournit des preuves préliminaires sur l'amélioration des performances cognitives dans le cadre de la SEP. Cependant, cette amélioration n'est pas statistiquement suffisante pour dire que ce résultat est significatif. [101]

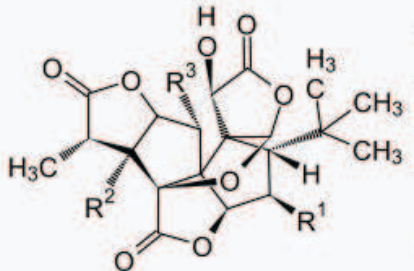
Nom latin : *Ginkgo biloba*.

Famille botanique : Ginkgoaceae.

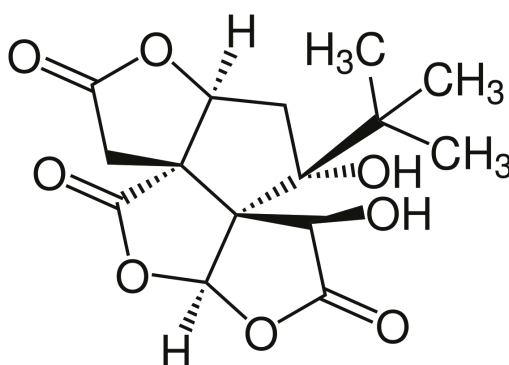
Partie de la plante utilisée : La feuille.

### Composition :

- Diterpènes connus sous le nom de ginkgolides A, B, C, J et M (0,02 à 0,2%) ;
- Sesquiterpènes : bilobalide (0,02 à 0,06%), pentanorginkgolide, dihydroatlantone ;
- Flavonoïdes : hétérosides de flavonols glucosides, rhamnosides, rutinosides et esters p-coumariques de quercétol et de kaempférol, lutéoline et biflavonoïdes (amentoflavone, bilobétol, 5-méthoxybilobétol, ginkgétol, isoginkgétol, sciadopitysine, apigénine) ;
- Proanthocyanidols : prodelphinidols ;
- Autres constituants : acides ginkgoliques, acides organiques (acide 6-hydroxy-kinurénique, acide shikimique), stérols.

Ginkgolide	Structure générique	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
Ginkgolide A		-H	-OH	-H
Ginkgolide B		-H	-OH	-OH
Ginkgolide C		-OH	-OH	-OH
Ginkgolide J		-OH	-OH	-H
Ginkgolide M		-OH	-H	-H

**Figure 13 : Structure chimique des cinq ginkgolides [158]**



**Figure 14 : Structure chimique du bilobalide [157]**

Mode d'action/propriétés : Les propriétés du ginkgo résultent de la synergie entre ses différents composants. Il s'est révélé particulièrement efficace pour soulager des

problèmes de circulation : les actifs permettent de dilater les artères, les veines et les capillaires. Ils augmentent la microcirculation et la viscoélasticité du sang, prévenant ainsi la formation de caillots. Des études ont montré un effet significatif sur la mémoire et les facultés d'apprentissage, en augmentant la circulation au niveau cérébral et, par conséquent l'apport en oxygène et en nutriments essentiels. Il est particulièrement recommandé pour traiter les troubles de la mémoire et l'altération des fonctions cognitives liés au vieillissement et à la démence. Il est fortement neuro-protecteur.

Grâce à ses effets vasodilatateurs, antioxydants et à sa capacité à diminuer l'agrégation plaquettaire, le ginkgo occupe une place prépondérante au sein des traitements de maladies du système cardiovasculaires.

Conseil d'utilisation : Les médicaments à base de ginkgo disponibles en France possèdent une concentration en principes actifs normalisée : 22 à 27 % de flavonoïdes et 5 à 7 % de terpénolactones (ginkgolides et bilobalide). Ils sont habituellement administrés à la dose de 120 à 240 mg d'extraits standardisés par jour. Les prises se font généralement trois fois par jour. Ces extraits se présentent sous forme de gélules ou de solution buvable.

Le traitement par voie orale commence dans la plupart des cas à faible dose pendant quelques jours, pour éviter les éventuels maux de tête. Il se poursuit en général pendant au moins trois à six mois pour obtenir un effet optimal.

Contre-indication : En l'absence d'études cliniques, les femmes enceintes et celles qui allaitent doivent éviter les produits à base de ginkgo. Eviter également chez les enfants.

Interaction : Les personnes qui prennent des médicaments anticoagulants doivent s'abstenir de prendre des produits à base de ginkgo car des cas de saignements spontanés ont été signalés. Pour les mêmes raisons, il est conseillé de cesser la prise de ginkgo trois à quatre jours avant une intervention chirurgicale.

Ils pourraient également diminuer l'effet des antiépileptiques (risque de réapparition des convulsions), des diurétiques (risque d'hypertension artérielle), des médicaments du reflux gastro-œsophagien, des médicaments de l'hypertension et de l'angine de poitrine. De plus, les extraits de ginkgo pourraient déséquilibrer un traitement antidiabétique.

Eviter la prise avec d'autres plantes aux effets anticoagulants (éleuthérocoque, saule blanc, ginseng, etc.). [102] [103]

- **GINSENG**



Généralités : Le ginseng est une plante médicinale traditionnelle populaire et largement utilisée en Corée, en Chine et au Japon depuis des milliers d'années. Elle connaît un vif succès en occident depuis le XVIIIe siècle, et actuellement elle est utilisée à l'échelle mondiale dans le cadre de la

phytothérapie. Il existe deux variétés de ginseng, le ginseng blanc et le ginseng rouge qui diffèrent par le procédé de séchage. A noter que le ginseng rouge est considéré comme la variété la plus puissante dans le monde. Les deux types sont cultivés et récoltés après six années, date à laquelle il est séché naturellement au soleil pour le ginseng blanc et étuvé avant le séchage pour le ginseng rouge. Cette plante figure à la pharmacopée française (liste A) et européenne. Il existe une monographie communautaire d'usage du HMPC de l'EMA.

Des preuves s'accumulent dans la littérature sur les effets physiologiques et pharmacologiques de cette plante sur la SEP. Dans deux études publiées en 2011 et 2016, les effets thérapeutiques des polysaccharides du ginseng ont été étudiés sur le modèle murin de la SEP (encéphalite auto-immune expérimentale ou EAE). Ces essais ont conduit à une réduction significative des symptômes cliniques et du taux de rechute. L'examen histologique révélait que le ginseng réduisait nettement l'infiltration de lymphocytes T CD4 et des macrophages dans la moelle épinière. En outre, la production de facteurs pro-inflammatoires était diminuée. Ces études suggèrent que le ginseng peut servir de nouvel agent thérapeutique. [104] [105]

Une étude asiatique datant de 2016 sur les effets du ginseng rouge sur le modèle murin de la SEP (EAE) démontre des effets bénéfiques. En effet, les ginsénosides Rb1 et Rg1 atténuent l'EAE en supprimant les cellules Th1 et Th17 et en régulant positivement les lymphocytes T régulateurs. [106]

D'autres part, une étude randomisée réalisée en double aveugle contre placebo sur les effets du ginseng dans le traitement de la fatigue liée à la SEP démontre des effets positifs significatifs. Un traitement avec du ginseng durant 3 mois peut réduire la fatigue et améliorer la qualité de vie. [107]

L'ensemble de ces résultats doit être approfondi pour préciser l'efficacité du ginseng en thérapie préventive ou curative dans le cadre de la SEP ou d'autres pathologies auto-immunes.

Nom latin : *Panax ginseng*.

Famille botanique : Araliaceae.

Partie de la plante utilisée : La racine, les meilleures sont les plus anciennes (5 ans et plus).

Composition :

- Hétérosides de triterpène tétracycliques de la série du dammarane (qui ont les propriétés des saponosides), les ginsénoside Rg1, Rc, Rd, Rb1, Rb2, Ro, Rh (1,5 à 8 % de la racine séchée) ou panaxosides :

- Ginsénosides dérivés du protopanaxadiol saponosides Rg3, Rd, Rc, Rb1, Rb2 ;
- Ginsénosides dérivés du protopanaxatriol saponosides Rg1, Re, Rg2.
- Polysaccharides (glycanes, peptidoglycanes, amidon, oligosaccharides) ;
- Vitamines du groupe B (B1, B2, B12, nicotinamide, acide pantothénique), vitamine C ;
- Acides aminés essentiels ;
- Stérols, œstrogènes : œstriol et œstrone ;
- Acides gras.



augmentent l'expression de TNF- $\alpha$  et d'IFN- $\gamma$  chez les rats normaux mais l'abaissent dans la muqueuse intestinale lors d'inflammation. Le ginseng diminue la perméabilité capillaire lors d'inflammations expérimentales, il inhibe l'agrégation plaquettaire et la formation de thromboxane A2.

Conseil d'utilisation : Disponible sous forme de teinture mère, de poudre, d'extrait sec, d'extrait fluide, d'EPS, et de décoction de racines. La posologie est de 3 grammes de drogue végétale par jour répartis d'une à trois prises. La durée de traitement est de 4 semaines minimum.

Contre-indication : Eviter chez la femme enceinte, allaitante, et l'enfant. Eviter en cas d'hypertension artérielle et d'antécédent de cancer gynécologique.

Interaction : Les ginsénosides interagissent avec les cytochromes p450, il ne faut pas associer le ginseng avec les anticoagulants, les IMAO, les triptans, et probablement la digitaline. [108]

- **GRAINES DE LIN**



Généralités : Le lin est sans doute le plus vieux textile du monde, cultivé pour ses variétés à fibres, attesté en Turquie vers - 7000, en Grèce vers -1900, où il entre dans la nourriture, ce dont parlera aussi Thucydide, l'historien grec (465-395 av. J.-C.). Les graines de lin ont des vertus très nombreuses en matière de santé. C'est un excellent aliment diététique à utiliser tous les jours. Le lin figure à la pharmacopée française (liste A) et européenne. Il existe une monographie communautaire d'usage du HMPC de l'EMA.

Nom latin : *Linum usitatissimum*.

Famille botanique : Linaceae.

Partie de la plante utilisée : La graine.

Composition :

- Huile : 35 - 45 %, riche en acides gras polyinsaturés (dont acide alpha-linolénique n-3 55 %, acide linoléique n-6 20 %), protéines 20 - 25 %.
- Mucilage (polysaccharides) : arabinoxylane très ramifié et rhamnogalacturonane.
- Sécoisolaricirésinol (lignane préventif des cancers du sein, de la prostate et du colon), matairésinol.
- Entérolactone (dérivé oxydé de l'entérodol, lui-même issu du sécoisolaricirésinol).
- Hétérosides cyanogènes (linamaroside).

Mode d'action/propriétés : Le lin a de remarquables vertus thérapeutiques et diététiques, sa graine riche en fibres et en huile polyinsaturée fait de lui un anti-oxydant, un laxatif, et lui apporte un intérêt nutritionnel. La graine de lin accélère le transit, lubrifie les selles et augmente leur volume. C'est un laxatif de lest efficace, mais doux puisqu'il a la particularité de traiter aussi les douleurs abdominales et les colites. L'huile contenue dans les graines est celle qui possède le plus fort taux d'acides gras essentiels ou oméga-3, indispensables à notre vie (deux cuillerées à soupe de graines de lin apportent plus de 140 % de l'apport quotidien recommandé en oméga-3). L'huile de lin participe à l'apport des besoins nutritionnels du cerveau (fluidifie les membranes, améliore tous les échanges cellulaires et l'équilibre nerveux) et diminue le taux de cholestérol. Elle améliore la qualité de la peau grâce à des acides gras essentiels oméga-6. Le lin est également anticancéreux (colon, sein, prostate) et modulateur des récepteurs aux estrogènes.

Conseil d'utilisation : 1 à 2 cuillerées à soupe de graines concassées ou moulues (il faut les broyer pour augmenter l'absorption des oméga-3 et permettre la libération des lignanes et leur transformation en phyto-estrogènes actifs), trempées pendant 20 minutes dans 150 ml d'eau (l'équivalent d'un grand verre d'eau, afin d'assurer une hydratation correcte des selles et éviter ainsi une obstruction de l'intestin). Ne pas les prendre avant le coucher.

Contre-indication : Prudence en cas de diverticulose et/ou de syndrome de l'intestin irritable, commencer par de petites doses de graines finement broyées.

Les patients qui ont du sang dans les selles ou qui souffrent d'un problème modifiant le diamètre ou la motricité de l'intestin (sténose, iléus, paralysie intestinale, mégacôlon, etc.) doivent s'abstenir de prendre des graines de lin. Eviter chez la femme enceinte et allaitante en raison de l'activité estrogénique des lignanes. Eviter chez l'enfant.

Interaction : La prise de graines de lin peut diminuer l'absorption de certaines substances (fer, zinc, calcium, magnésium, vitamine B12), médicaments pour le cœur (fluidifiants du sang par exemple). Il convient de respecter un délai d'au moins deux heures entre la prise de graines de lin et les médicaments contenant ces substances. Il ne faut pas jamais associer graines de lin aux médicaments ralentissant le transit intestinal (par exemple les dérivés de la morphine prescrits pour soulager la douleur).

En cas de diabète traité par l'insuline, la prise de graines de lin au cours du repas peut nécessiter une diminution de la dose d'insuline à injecter (les mucilages ralentissent l'absorption des sucres du repas). [109]

- **HARPAGOPHYTON**



Généralités : C'est une plante très fréquente dans le désert du Kalahari et dans le sud de l'Afrique. L'harpagophyton porte de belles fleurs mauves qui donnent naissance à des fruits très caractéristiques, munis de crochets agressifs et recourbés, à qui elle doit le surnom de « griffe du diable ». Cette plante figure à la pharmacopée française (liste A) et européenne. Il existe une monographie communautaire d'usage du HMPC de l'EMA.

Nom latin : *Harpagophytum procumbens*.

Famille botanique : Pedaliaceae.

Partie de la plante utilisée : Racine latérale secondaire tubérisée, découpée et séchée.

Composition :

- Polysaccharides extractibles dans l'eau : stachyose, raffinose, saccharose, glucose (jusqu'à 70% du poids sec) ;
- Iridoïdes (0,1 à 2%) : harpagoside, procumboside, harpagide et son ester cinnamique ;
- Flavonoïdes et flavonols, actéoside, isoactéoside, harpagoquinone ;
- N-alcanes, stérols, lipides, cires.

Mode d'action/propriétés : Très utilisé en cas de rhumatisme, d'arthrose, et autres manifestations articulaires douloureuses, l'harpagophyton possède une activité analgésique. Il présente aussi une activité anti-inflammatoire par inhibition de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2), il inhibe la dégradation du NO et l'activation du NF-kappaB, avec inhibition du TNF- $\alpha$  et prévention de l'activation du complexe AP-1 (activating protein 1), inhibition de la biosynthèse des cystéinyl-leucotriènes (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) et du thromboxane (TXB<sub>2</sub>) dans le sérum humain après pré-incubation avec l'harpagoside ou des extraits d'harpagophyton, inhibition de la production d'IL-1 $\beta$ , d'IL-6, et de TNF- $\alpha$ .

Conseil d'utilisation : Il est disponible en teinture mère de racines, en extrait sec, et en poudre micronisée de racines secondaires. La forme galénique traditionnelle est l'infusion: verser 300 ml d'eau bouillante sur 4,5 g de drogue végétale finement coupée, laisser reposer à température ambiante, filtrer, 3 prises au cours de la journée (2,5 à 5 g). Le nébulisat (extrait sec hydro-alcoolique) est conseillé à la dose d'1,5 à 3 grammes par jour. D'après l'EMA, il est conseillé de consommer 4.5 g dans 500 ml d'eau de racine séchée par jour en trois prises, 600 à 800 mg par jour d'extrait sec aqueux, et de 460 mg jusqu'à 1.6 g d'extrait sec hydro-alcoolique.

Effets indésirables : Des troubles gastro-intestinaux, vertiges, céphalées, allergies cutanées sont possibles pendant le traitement.

Contre-indication : Eviter en cas de grossesse, allaitement, chez les enfants en bas âge, en cas de troubles cardio-vasculaires, de calculs biliaires, et d'ulcère gastroduodéal.

Interaction : Risque modéré d'augmentation de l'acidité gastrique (prudence lors d'association avec les antagonistes des récepteurs H2, les inhibiteurs de la pompe à protons, et les antiacides). Augmentation du risque de saignement lorsqu'il est pris avec des médicaments tels qu'AINS ou anticoagulants (en tant qu'inhibiteur de la COX-2). Prudence lorsqu'il est associé à des médicaments hypoglycémisants. En association avec certains anti-hypertenseurs, augmentation de l'effet antihypertenseur et induction d'épisodes d'hypotension. Risque modéré de modification du rythme et de la force de contraction cardiaque, prudence chez les patients qui prennent des anti-arythmiques ou de la digoxine. Etre prudent lors d'associations médicamenteuses car l'harpagophyton inhibe les cytochromes P450. [110]

- **ONAGRE**



Généralités : Plante bisannuelle originaire d'Amérique du Nord, assez répandue dans les zones côtières méditerranéennes et atlantiques. Aussi appelée « primevère du soir », c'est une belle plante robuste qui épanouit à la nuit tombée ses grandes fleurs jaunes à 4 pétales. L'onagre n'est pas inscrite à la pharmacopée française. En revanche, elle figure à la pharmacopée européenne et il existe une monographie communautaire d'usage du HMPC de l'EMA.

Dans le cadre de la SEP, grâce à sa richesse en oméga-3 on peut l'utiliser pour une action protectrice et réparatrice du système neurologique, tout en nourrissant la myéline, en cause dans cette pathologie. Il existe plusieurs éléments dans la littérature en faveur d'une action bénéfique de l'huile d'onagre chez les patients atteints de SEP. Notamment 4 études iraniennes menées entre 2013 et 2015, ont analysés l'effet de l'huile d'onagre couplée à l'huile de graines de chanvre sur la SEP. Les 4 études montrent des effets bénéfiques de cette association d'huiles, avec une amélioration des symptômes et des signes cliniques chez les sujets malades.

La première étude est justifiée par la régulation des enzymes membranaires, la delta-6-désaturase et le phospholipase-A2, ces médiateurs étant impliqués dans la réponse inflammatoire. L'administration de cette association d'huiles contenant des acides gras essentiels a pour effet de réduire les facteurs inflammatoires mis en cause dans la maladie. Le phospholipase-A2 hydrolyse les phospholipides pour libérer de l'acide arachidonique pouvant induire l'inflammation et la démyélinisation et la delta-6-désaturase est l'enzyme qui peut affecter la composition des acides gras des phospholipides membranaires par altération de son activité. [111]

La seconde étude démontre que cette association d'huiles ayant une action antioxydante puissante peut avoir des effets bénéfiques sur le handicap (score EDSS amélioré) et sur l'activité des enzymes hépatiques. [112]

La troisième étude nous révèle que cette supplémentation d'huiles provoque une augmentation en acides gras polyinsaturés améliorant la composition en acides gras des membranes érythrocytaires réduisant la gravité de la maladie. [113]

La quatrième étude montre une amélioration des facteurs immunologiques impliqués dans le mécanisme de la SEP. [114]

Nom latin : *Oenothera biennis*.

Famille botanique : Onagraceae.

Partie de la plante utilisée : Huile extraite de la graine par première pression à froid.

Composition : La graine possède jusqu'à 25% d'une huile grasse riche en acides gras poly-insaturés (8 à 14% d'acide gamma-linolénique, 65 à 80% d'acide linoléique et 6 à 11% d'acide oléique). Elle est aussi composée de minéraux, tanins, mucilages, phytostérols, et de composés flavoniques.

Mode d'action/propriétés : Les graines, après extraction par première pression à froid fournissent une huile en infime quantité. Cette huile doit sa grande efficacité thérapeutique à sa richesse en acides gras essentiels (AGE) et notamment en acide gamma-linolénique dont elle est la seule source naturelle importante. L'acide gamma-linolénique est un précurseur direct des prostaglandines E1, agit en s'opposant aux

effets de la prolactine, d'où son utilisation dans le syndrome prémenstruel. Cette huile a une action anti-inflammatoire, c'est un bon antioxydant, elle est antispasmodique et hépato-protectrice. Elle est également efficace au niveau cardiovasculaire par son action régulatrice du taux de cholestérol, de la tension artérielle et de la fluidité du sang. Elle est également utilisée en dermatologie (rides, eczéma ou psoriasis).

Conseil d'utilisation : Disponible en huile et en capsules. Les prises sont à répartir tout au long de la journée, de préférence pendant les repas pour une meilleure assimilation.

Interaction : Eviter les associations avec les anticoagulants et les antiplaquettaires à cause du risque d'augmentation des saignements. [115]

- **REINE DES PRES**



Généralités : Plante altière et raffinée, abondante dans les prairies marécageuses et le long des cours d'eau, la reine des prés était déjà bien connue des botanistes médiévaux. Il faudra cependant attendre la renaissance pour que ses formidables propriétés thérapeutiques soient découvertes. La Reine des Prés est très commune en France et dans toute l'Europe sauf le littoral méditerranéen, en Asie occidentale et septentrionale, en Amérique du Nord. Elle est inscrite à la pharmacopée française (liste A) et européenne. Il existe une monographie communautaire d'usage du HMPC de l'EMA.

Nom latin : *Filipendula ulmaria*, *spirea ulmaria*.

Famille botanique : Rosaceae.

Partie de la plante utilisée : Sommités fleuries.

### Composition :

- Huile essentielle en faible quantité.
- Hétérosides phénoliques simples tels que le monotropitoside et la spiraéine.
- Flavonoïdes : spiraéosides (quercétol-4'-glucoside, quercétol-3-galactoside, kaempférol-3-glucoside, rutoside, hyperoside, quercétine-4'-O- $\beta$ -galactopyranoside, isoquercétine).
- Ellagitannins (10 à 20% de la drogue) contribuant à la saveur astringente.

Mode d'action/propriétés : L'action de la plante repose sur la présence dans ses sommités fleuries de flavonoïdes et surtout de dérivés salicylés. Les principes actifs de la plante lui confèrent une action anti-inflammatoire et analgésique dans le traitement des manifestations articulaires douloureuses. C'est la présence d'hétérosides tels que le monotropitoside qui confère l'activité antirhumatismale à la plante. Elle présente une activité anti-inflammatoire par réduction de l'IL-6 et du TNF- $\alpha$  (apigénine, quercétine), et inhibition de la cyclo-oxygénase COX-1 et COX-2.

Ces effets s'exercent de façon progressive, c'est pourquoi ils sont si bien tolérés. La plante permet ainsi de diminuer la prise d'anti-inflammatoires et d'antalgiques classiques plus agressifs pour le système digestif. La plante dilate également les vaisseaux, tonifie le cœur. Elle a une action diurétique uricosurique utile à la résorption des œdèmes. Elle est antibactérienne, diaphorétique lors de refroidissements, antiulcéreuse et antioxydante. Elle présente une activité anticoagulante (complexe moléculaire à activité héparine-like, neutralisé par le sulfate de protamine, antagoniste de l'héparine) et immunomodulatrice (racines, feuilles, fleurs) inhibant la production d'espèces réactives de l'oxygène par les leucocytes (tanins).

Conseil d'utilisation : Disponible en tisane de sommités fleuries, en poudre, extrait sec, en teinture mère de sommités fleuries et EPS de sommités fleuries. Il est recommandé 5 à 10 grammes d'infusion par jour, soit environ trois cuillères à soupe pour un litre d'eau bouillante, laisser infuser 15 minutes sans porter à ébullition, à boire tout au long de la journée.

Contre-indication : Eviter chez la femme enceinte et allaitante, éviter en cas d'allergie à l'aspirine.

Interaction : Eviter en cas de traitement anticoagulant. [116]

- **SAULE BLANC**



Généralités : Le saule blanc, aussi appelé « osier blanc » est un arbre dioïque qui affectionne les lieux humides. La théorie des signatures qui consistait jadis à attribuer les propriétés médicinales des plantes en fonction de leur forme et de leur lieu de pousse, considérait que les saules, vivant harmonieusement les « pieds » dans l'eau, devaient soigner les refroidissements, la fièvre, la grippe et les douleurs articulaires. Des études sur la composition de l'écorce ont révélé que ces indications empiriques étaient des plus fondées. On récolte l'écorce des branches âgées de 2 à 3 ans pour l'usage médicinal. Le salicoside a été isolé en 1830 par Leroux après que Serfaty en 1908 ait décrit ses activités. L'usage médical de l'écorce de Saule remonte à Galien, il est utilisé en médecine chinoise et grecque. Il figure à la pharmacopée française (liste A) et européenne. Il existe une monographie communautaire d'usage du HMPC de l'EMA.

Nom latin : *Salix alba*, *salix purpurea*.

Famille botanique : Salicaceae.

Partie de la plante utilisée : Ecorce.

Composition :

- Dérivés salicylés (1,5 à 11%) : acide salicylique, salicoside, salicortine, fragiline, populine, saliréposide, trémulacine ;
- Composés phénoliques : triandrine, vimaline et dérivés aromatiques, saligénine, aldéhyde syringique, acide para-hydroxybenzoïque, acide caféïque, acide férulique, acide p-coumarique ;

- Flavonoïdes : hétérosides du quercétol, de la lutéoline, de l'eriodictyol, de la naringénine, ampélopsine (flavanolol), isosalipurposide (chalcone) ;
- Tanins : proanthocyanidols dimères et trimères (8 à 20%).

Mode d'action/propriétés : C'est un anti-inflammatoire par action sur l'IL-1  $\beta$  et le NF kappa B, réduction de l'IL-6 et du TNF- $\alpha$  (apigénine, quercétine). C'est un antalgique, antipyrétique, antirhumatismal et antiseptique. Comme l'aspirine, l'acide salicylique inhibe la cyclo-oxygénase, diminue la biosynthèse des prostaglandines E1 et E2, mais moins sur la synthèse du thromboxane A2, ce qui le rend moins antiagrégant plaquettaire. Il est très utilisé pour soigner les symptômes dus aux refroidissements et à l'état grippal, et pour soulager les douleurs articulaires.

Conseil d'utilisation : Disponible en teinture mère d'écorce, EPS d'écorce, extrait sec et décoction d'écorce. Il est conseillé de consommer 60 à 120 mg de salicoside par jour, l'équivalent de 2 à 3 grammes de drogue végétale.

Contre-indication : Eviter si allergie à l'aspirine et en cas d'ulcère gastro-duodéal. Eviter chez la femme enceinte, allaitante et chez les enfants.

Interaction : Eviter de l'utiliser chez les patients sous anticoagulants et antiagrégants plaquettaires. [117]

## • **SHIITAKER**



Généralités : Le Shiitake est le deuxième champignon le plus cultivé dans le monde à chair épaisse, blanchâtre, il présente une odeur et une saveur fongique et épicée agréable. Il figure à la pharmacopée chinoise et japonaise.

Dans le cadre de la SEP, ce champignon Japonais constitue un apport en peptides essentiels à l'activité du système immunitaire, permettant d'en améliorer la compétence, étant donné le caractère auto-immun de la maladie. Il est couramment conseillé en phytothérapie.

Nom latin : *Lentinus edodes*.

Famille botanique : Marasmiaceae.

Partie de la plante utilisée : Champignon entier.

Composition :

- Polysaccharides : lentinane, polymère homogène de masse moléculaire voisine de 50 000 ( $\beta$ -glucane).
- Vitamines du groupes B : vitamine B5 (22 mg pour 100 g), vitamine B2, vitamine PP (33% de l'apport conseillé pour 100 g).
- Sélénium, cuivre, zinc.

Mode d'action/propriétés : Ce champignon est un excellent antioxydant. Le lentinane stimule la prolifération des lymphocytes T en présence d'interleukine-2, stimule l'activité des macrophages et la production d'interleukine-1. Propriétés anti-tumorales dues non pas à des effets cytostatiques mais à une activité immunostimulante, protecteur vis-à-vis du développement tumoral (il est souvent associé aux chimiothérapies pour une meilleure efficacité). Il a également une action antibactérienne.

Conseil d'utilisation : Il est indispensable de proposer un shiitaker qui pousse sur des arbres, et non sur des sacs de riz qui sont des cultures de mauvaise qualité car ils apportent peu d'oses différents (seuls ceux du riz). Quand il pousse sur des arbres, la richesse en oses sera nettement supérieure et rendra le champignon plus efficace. [118]

- **SPIRULINE**



Généralités : La spiruline ou algue bleue, n'est pas tout à fait animale, ni tout à fait végétale. En effet, c'est une cyanobactérie vieille de plus de 3 milliards d'années. Lorsque les Européens débarquèrent en Amérique centrale ils découvrirent que les Aztèques du Mexique précolombiens consommaient abondamment de la spiruline. Cette algue est actuellement cultivée en bassin, elle est particulièrement recommandée pour sa richesse en tous types de nutriments.

En 1996, une étude ukrainienne a été réalisée pour évaluer l'effet de la spiruline sur 230 jeunes adultes atteints de SEP. Il a été établi que la consommation de spiruline engendre la prolongation de la rémission chez les patients atteints de SEP. [119]

Deux autres études ont été réalisées sur l'EAE (modèle animal de SEP) pour évaluer l'efficacité de la spiruline sur la maladie.

Dans la première publiée en 2011, il a été rapporté que la phycocyanine présentait des propriétés pharmacologiques susceptibles d'améliorer symptomatiquement l'EAE et la SEP. La phycocyanine agit comme un neuroprotecteur et rétablit les dommages organiques et fonctionnels dans les troubles neurodégénératifs du SNC. Elle induit une réponse T régulatrice qui peut représenter un mécanisme central et essentiel pour soutenir le potentiel thérapeutique de la phycocyanine pour la SEP et peut conduire à de nouvelles thérapies plus efficaces. De plus, des preuves ont été fournies sur l'activité antioxydante de la phyconyanine dans le SNC destinée à améliorer les lésions axonales et la myéline chez le rat atteint d'EAE. [120]

Dans la deuxième étude réalisée en 2016, l'effet de la phycocyanine a été comparé à l'interféron  $\beta$  chez la souris atteinte d'EAE. Les résultats indiquent que la phycocyanine a des effets thérapeutiques significatifs contre l'EAE. Il y a une réduction des infiltrats inflammatoires envahissant la moelle épinière, les axones sont préservés et l'expression de l'IL-17 est régulée négativement. [121]

Nom latin : *Anthrospira platensis* ou *spirulina platensis* originaire des lacs du Tchad, *Anthrospira maxima* ou *spirulina maxima* originaire du lac Texcoco au Mexique.

Famille botanique : Cyanophyceae

Partie de la plante utilisée : Algue entière.

Composition :

- Protéines (60 à 70%) avec une composition en acides aminés essentiels et non essentiels (alanine, arginine, acide aspartique, acide glutamique, cystéine, glycine, histidine, proline, sérine, tyrosine, isoleucine, leucine, lysine, méthionine, thréonine, tryptophane, valine) ;
- Polysaccharides à haut poids moléculaire ;
- Acides nucléiques (30% d'ADN et 70% d'ARN) ;
- Phycocyanine au pigment bleu naturel (association d'une protéine de la famille des phycobiliprotéines et de pigments hydrosolubles issus de la photosynthèse) ;
- Très riche en vitamines : provitamine A ou bêta-carotène, vitamine B1, B2, B3, B5, B6, B7, B8, B9, B12, vitamine C, vitamine E, et vitamine K ;
- Riche en minéraux : magnésium, phosphore, sodium, calcium, iode, fer (81 mg pour 100 g d'algue), zinc, et sélénium ;
- Riche en manganèse, chrome, potassium, et cuivre ;
- Contient l'acide gamma-linolénique, acide gras essentiel de la famille de l'oméga-6.

Mode d'action/propriétés :

- Améliore la malnutrition (des essais cliniques auraient démontré que l'absorption d'une dose quotidienne de 10 grammes de spiruline pendant 4 à 6 semaines suffirait à guérir un enfant souffrant de malnutrition grave), elle apporterait un gain de poids, un gain en lymphocytes CD4, et une diminution des infections opportunistes ;
- En revanche, peut aider à la prise en charge de l'obésité à la dose de 1 gramme par jour ;
- Effet immunostimulant, immuno-modulant et anti-inflammatoire, augmente l'expression de TNF- $\alpha$ , d'IL-1 $\beta$ , de COX-2 (immolinateur et polysaccharide) ;
- Augmente le tonus par sa richesse en vitamine B12 ;

- Antioxydant puissant ;
- Action majeure sur le fonctionnement de la moelle osseuse (stimulation de l'érythropoïèse) ;
- Neuroprotecteur.

Conseil d'utilisation : Disponible en poudre, comprimés, gélules, ou en solution buvable en dosette. Les dosages usuels sont situés entre 2 et 10 grammes par jour. Eviter d'en consommer le soir pour ne pas troubler le sommeil.

Contre-indication : Eviter en cas de phénylcétonurie (présence de phénylalanine).

Interaction : Eviter en période de chimiothérapie (présence d'antioxydant puissant qui peut diminuer l'efficacité du traitement). [122]

Tableau récapitulatif des plantes médicinales intéressantes chez les patients atteints de SEP en fonction des effets recherchés :

<b>Acérola</b>	Tonique, Antioxydant, stimulant des défenses de l'organisme
<b>Aubier de tilleul</b>	Détoxifiant hépatique et rénal, draineur d'acidité (élimination des déchets métaboliques)
<b>Boswellia</b>	Anti-inflammatoire puissant
<b>Canneberge</b>	Prévention des infections urinaires récurrentes
<b>Cassis</b>	Anti-inflammatoire, douleurs rhumatismales et articulaires
<b>Cordyceps</b>	Stress, fatigue, stimulant immunitaire et sexuel, immunomodulateur, neuroprotecteur
<b>Coquelicot</b>	Nervosité, émotivité, anxiété, insomnie, névralgie
<b>Curcuma</b>	Troubles digestifs, antioxydant, anti-inflammatoire, dépuratif hépatique et biliaire
<b>Eleuthérocoque</b>	Fatigue musculaire, fortifiant et stimulant général
<b>Gingembre</b>	Fatigue physique, fatigue sexuelle, impuissance
<b>Ginkgo</b>	Troubles cérébraux (perte mémoire), antioxydant
<b>Ginseng</b>	Fatigue, surmenage, convalescence, stimulant physique et intellectuel
<b>Graine de lin</b>	Constipation, douleurs abdominales, favorise un bon transit digestif

<b>Harpagophytum</b>	Anti-inflammatoire, douleurs rhumatismales et articulaires
<b>Onagre</b>	Apport en oméga-3 et oméga-6, antioxydant et anti-inflammatoire
<b>Reine des près</b>	Anti-inflammatoire, douleurs rhumatismales et articulaires, dépuratif rénal
<b>Saule blanc</b>	Anti-inflammatoire, douleurs articulaires, états fébriles et refroidissements, névralgies
<b>Shii-taker</b>	Immunocompétent (apport en peptides essentiels à l'activité du système immunitaire), antioxydant
<b>Spiruline</b>	Carences nutritionnelles (riche en vitamine et minéraux), énergisant et tonifiant lors de fatigue et convalescence

### **3.1.3 Apport de l'aromathérapie**

L'aromathérapie consiste à utiliser les huiles essentielles (HE) dans le but d'améliorer l'état de santé et le bien-être d'un individu. Le terme "Aromathérapie" fut créé en 1928 par un pharmacien Français, René-Maurice Gattefossé. Il désigne l'utilisation des plantes aromatiques dont on extrait les HE.

Une HE est une substance aromatique volatile obtenue à partir d'une matière végétale, soit par distillation à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par expression mécanique sans chauffage. Les parties distillées sont : la semence, les racines (ou rhizomes), l'écorce, les rameaux, l'herbe, la feuille, la fleur, le bouton floral, la baie, le zeste, le fruit. Dans l'alambic (distillation à la vapeur d'eau), la vapeur traverse le végétal et entraîne les molécules aromatiques dans un serpentin, qui passe par un réfrigérant. La vapeur devient alors liquide (condensation). On obtient alors l'huile essentielle et l'eau florale.

Certaines HE sont toxiques (pour le foie, le système nerveux, les reins), d'autres sont photosensibilisantes ou allergisantes ou dermocaustiques ou ont une action abortive. Ainsi, elle fait partie des médecines naturelles mais pas des médecines douces. Les HE sont puissantes en goût, en force et en action, ce qui les rend efficaces. Cependant, elles peuvent être dangereuses si elles sont utilisées à mauvais escient. Ainsi, il est important de respecter le mode d'utilisation des HE qui présentent des contre-indications et des précautions d'emploi, comme toute molécule agissant sur l'organisme.

Différents modes d'administrations sont possibles en aromathérapie, la voie orale est aussi efficace que la voie cutanée car les HE traversent la peau, retrouvent la microcirculation sanguine puis la circulation générale. En diffusion elles exerceront moins d'effet thérapeutique, elles sont surtout utilisées pour assainir l'atmosphère, mais aussi pour parfumer et ainsi créer une ambiance. Ce mode d'utilisation permet aussi d'apaiser le système nerveux.

Il faut prendre de très grandes précautions chez les enfants. A ce sujet, chez les bébés on préférera utiliser les hydrolats qui ont les mêmes propriétés que les huiles essentielles mais qui ont une action beaucoup plus douce, donc adaptée aux nourrissons. A partir de

6 ans, on pourra administrer certaines HE, de préférence par voie cutanée (en adaptant les posologies, la fréquence et le choix de l'huile essentielle). Toutes les HE sont à proscrire chez la femme enceinte et allaitante, ainsi qu'en cas d'épilepsie et chez les enfants de moins de 6 ans ou 12 ans selon la composition de l'HE.

A noter que l'aromathérapie se distingue de la phytothérapie. En effet, la phytothérapie est la médecine par les plantes, l'aromathérapie est aussi une médecine par les plantes, mais par la partie volatile de la plante. Ainsi, on considère l'aromathérapie comme une branche de la phytothérapie, l'aromathérapie utilise l'extrait aromatique de la plante, alors que la phytothérapie utilise l'ensemble des éléments de la plante.

Les principales substances biochimiques qui constituent les HE sont les terpènes mono et sesquiterpènes (moyennement toxiques), les cétones (très toxiques et abortives en absorption), les aldéhydes (toxiques et dermocaustiques), les phénols, les esters (non toxiques), et les oxydes (peu toxiques). [123]

Dans cette partie, nous allons étudier un petit nombre d'HE qui peuvent avoir un rôle bénéfique dans le cadre de la SEP. Il est à noter que ce recueil de plantes tient compte notamment de données issues de forum de patients atteints de SEP, mais aussi de conseils dispensés à l'officine.

- **HE DE CISTE LADANIFERE**



Cette HE est couramment utilisée dans le cadre de maladies auto-immunes, notamment lors de SEP. On l'utilise également lors des maladies infantiles (varicelle), mais aussi lors d'hémorragies, épistaxis et dystonie neurovégétative.

Nom latin : *Cistus ladaniferus*.

Composition : Terpènes (50 à 55%), alcools terpéniques (2%), esters terpéniques (5%), cétones terpéniques (5%).

Usages possibles : Voie orale et cutanée.

Propriétés : Antivirale, immunomodulante, antihémorragique, cicatrisante, tonique et astringente cutanée, neurotonique par régulation neurovégétative.

Conseils d'utilisation :

- Par voie orale : 1 goutte 3 fois par jour.
- Par voie cutanée : 2 à 5 gouttes 3 fois par jour en dilution dans une huile végétale. On peut masser tout le long de la colonne vertébrale par exemple. [124] [125]

- **HE D'ÉPINETTE NOIRE**



L'HE provenant des aiguilles de l'épinette noire est traditionnellement utilisée lorsque le système immunitaire est affaibli, elle apporte vitalité et énergie en cas de grande fatigue et d'épuisement. Elle est utilisée pour son effet assainissant des voies respiratoires (bronchites, sinusites), mais aussi lors de douleurs musculaires et rhumatismales.

Nom latin : *Picea mariana*.

Composition :

- Monoterpènes (40 à 60%) : camphène, pinène, carène.
- Esters (30 à 50%) : acétate de bornyle et d'isobornyle.
- Monoterpénols (2 à 5%).
- Sesquiterpènes.

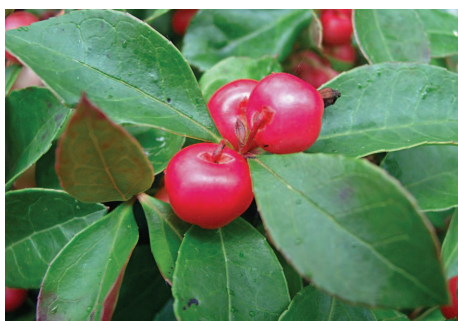
Usages possibles : Voie cutanée et en diffusion.

### Propriétés :

- Effet « hormon-like » : mimétique de la cortisone, effet stimulant et tonique
- Anti-infectieuse, antimycosique, antiparasitaire, antiseptique aérien
- Antispasmodique
- Anti-inflammatoire
- Tonique général, neurotonique, recharge du plexus solaire, action positivante
- Purifie la peau.

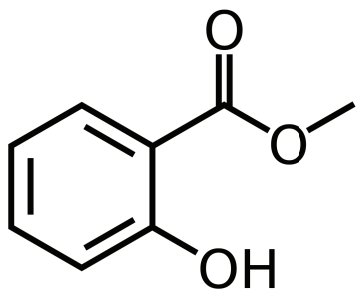
Conseils d'utilisation : Appliquer 2 à 8 gouttes à répartir en 3 fois par jour en massage, diluées dans une huile végétale le long de la colonne vertébrale et/ou au niveau des reins. A utiliser en cures. [126]

### • HE DE GAULTHERIE



Le Gaulthérie est un petit arbuste à feuilles persistantes. Elle se développe en Amérique du Nord, en Chine et au Népal. Après la récolte, la plante est plongée dans l'eau chaude ce qui permet l'obtention du salicylate de méthyle par fermentation. L'HE est obtenue par distillation à la vapeur d'eau des tiges

fraîches macérées. Elle est couramment utilisée lors de douleurs musculaires, douleurs rhumatismales, arthrose, crampes, tendinites, sciatique, et tennis-elbow. On l'utilise aussi lors de coliques néphrétiques et lors de lithiases rénales.



Nom latin : *Gaultheria procumbens*.

Composition : esters terpéniques à 95%.

Usages possibles : Voie cutanée.

**Figure 16 : Structure chimique du salicylate de méthyle [156]**

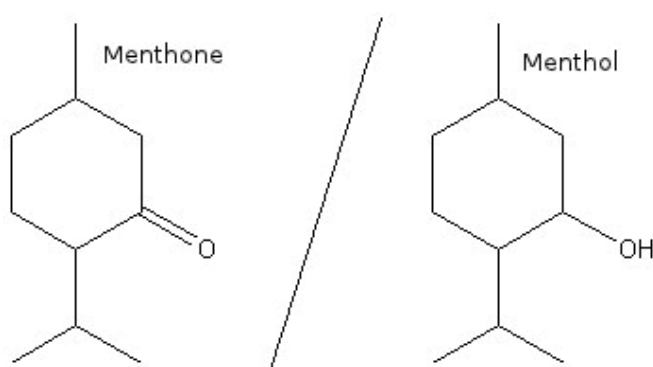
Propriétés : Anti-inflammatoire, antalgique, antispasmodique, régénératrice hépatique, draineur urinaire, antipyrétique.

Conseils d'utilisation : 2 à 5 gouttes, 3 fois par jour, pures ou en dilution dans une huile végétale. Très efficace en massage lors de douleurs, on peut également la mélanger avec le baume du tigre rouge pour une meilleure efficacité. [124] [127]

- **MENTHE POIVREE**



La menthe poivrée est une plante de culture, hybride et stérile. Ses feuilles d'un vert foncé sont portées par des tiges rougeâtres de section carrée. Ses fleurs sont disposées en épis au sommet des tiges. L'HE est obtenue par distillation à la vapeur d'eau des parties aériennes fleuries. Sa composition chimique est caractérisée par le menthol et le menthone. Elle est couramment utilisée lors de problèmes digestifs (nausées, vomissements, mal des transports), hépatites virales, cirrhose, ulcères, fatigue, migraine, céphalées, zona, névralgies, sciatalgies, prurits et traumatismes.



**Figure 17 : Structure chimique du menthone et du menthol** [159]

Nom latin : *Mentha piperita*.

Composition : Alcools terpéniques (45%), cétones terpéniques (30 à 60%), et terpènes.

Usages possibles : Voie orale et cutanée.

Propriétés :

- Tonique et stimulante cardiaque
- Tonique digestif : cholagogue et cholérétique
- Neurotonique (fatigue psychique)
- Antalgique et anesthésiante puissante
- Anti-inflammatoire intestinal et urinaire
- Antivirale.

Conseils d'utilisation :

- Par voie orale : 1 goutte 3 fois par jour pendant 7 jours sur un comprimé neutre par exemple.
- Par voie cutanée : 2 gouttes 3 fois par jour, en massages, pures ou diluées dans une huile végétale. [124] [127]

- **HE DE PIN SYLVESTRE**



Le pin sylvestre est un arbre de plus de 30 mètres de haut pouvant vivre plus de 500 ans. L'HE est obtenue par distillation à la vapeur d'eau des rameaux. Son parfum frais de forêt montagnarde procure rapidement un regain d'énergie. Mais surtout, il est très utile pour combattre les maux de l'hiver. Sa composition

chimique est caractérisée par le pinène, le limonène, le  $\beta$ -myrcène, le camphène et le cadinène.

Nom latin : *Pinus sylvestris*.

Composition : Monoterpènes en majorité, monoterpénols et esters en très petite quantité.

Usages possibles : Voie orale, voie cutanée, en diffusion.

Propriétés : Antiseptique respiratoire et atmosphérique, décongestionnant (sinusites, bronchites, trachéites, laryngites), tonique veineux (insuffisance veineuse et hémorroïdes), et antifatigue.

Conseils d'utilisation :

- Par voie orale : 2 gouttes 3 fois par jour sur un comprimé neutre par exemple.
- Par voie cutanée : 2 à 5 gouttes 3 fois par jour, en massages, diluées dans une huile végétale. On peut frictionner la poitrine, le haut du dos, le plexus solaire, la colonne vertébrale, la voûte plantaire ou la nuque par exemple, cela dépend de l'indication désirée. On peut également mettre quelques gouttes dans le bain pour se relaxer.
- En diffusion : quelques gouttes pures ou associées à d'autres HE, 10 minutes par demi heure. [127]

- **HE DE THYM A THUJANOL**



Le thym est un petit arbrisseau de la famille des Lamiaceae bien connu des cuisiniers. Le Thym à Thujanol, à ne pas confondre avec le Thym à Linalol ou à Thymol, pousse dans le terroir si particulier de la Drôme provençale. La localisation géographique a ici une grande importance car elle confère une composition particulière aux différentes huiles essentielles de Thym.

Nom latin : *Thymus vulgaris*.

Composition en principes actifs : Alcools terpéniques, terpènes.

Usages possibles : Voie orale, voie cutanée, en diffusion.

Propriétés :

- Bactéricide et antivirale puissante
- Immunostimulante
- Régénératrice hépatocytaire
- Réchauffante circulatoire
- Neurotonique, équilibrante
- Antifongique.

Conseils d'utilisation :

- Par voie orale : 2 gouttes 3 fois par jour sur un comprimé neutre par exemple.
- Par voie cutanée : 2 à 5 gouttes 3 fois par jour, en massages, pures ou diluées dans une huile végétale.
- En diffusion : quelques gouttes pures ou associées à d'autres HE, 10 minutes par demi heure. [128]

• **HE DE GRAINE DE PTERODON**



Le pterodon est une plante issue de la médecine traditionnelle brésilienne couramment utilisée pour ses propriétés immunosuppressives, anti-inflammatoires, antirhumatismales, cicatrisantes, toniques et dépuratives.

Nom latin : *Pterodon emarginatus*

Composition en principes actifs : On utilise l'HE de la graine, elle contient des terpènes aromatiques volatils et des phénylpropanoïdes, principalement de sesquiterpènes  $\beta$ -elemene et  $\beta$ -caryophyllene.

Propriétés : Les travaux pharmacologiques in vitro et vivo effectués sur l'animal ont des résultats prometteurs, mais il n'y a toujours pas d'études cliniques sur l'homme. L'administration d'HE de graine de ptérodon réduit la sévérité et inhibe le développement de l'EAE chez la souris. Cela s'avère être lié à des effets immunomodulateurs de l'HE et à sa capacité de moduler l'équilibre entre les lymphocytes CD4+ Th1 et Treg. Cela permet une réduction du stress oxydatif empêchant la démyélinisation et la perte axonale. Cette huile déjà utilisée pour traiter les troubles de l'immunité en médecine traditionnelle représente une nouvelle possibilité thérapeutique pour la SEP. [129]

### **3.2 Les médecines douces utiles à l'amélioration de la qualité de vie des patients**

Après avoir abordé la phytothérapie et l'aromathérapie, nous allons voir d'autres pratiques faisant également partie des médecines complémentaires, utiles pour améliorer la qualité de vie de patients atteints de SEP. Il serait bien difficile de recenser les centaines de disciplines et pratiques qui font partie des médecines complémentaires. Le choix de cet échantillon de thérapies se base sur l'expérience positive de certains patients et sur les résultats de certaines études scientifiques. De nombreux patients ont recours aux médecines complémentaires et alternatives pour mieux gérer leurs symptômes, les résultats d'une étude réalisée au Royaume-Uni soulignent les avantages potentiels de l'ensemble de ces thérapies pour aider les personnes atteintes de SEP à améliorer leur qualité de vie. [130]

#### **3.2.1 La médecine traditionnelle chinoise (MTC)**

##### Les principes de la MTC :

Ce système de soin de santé très ancien, holistique, prend en compte chaque aspect de la manière dont vit le patient et traite chacun en tant qu'individu. Après la pose du diagnostic, nombre de thérapies différentes peuvent être proposées par la MTC dont l'**acupuncture**, la **pharmacopée chinoise**, les **massages tui na** (massages thérapeutiques et de guérison énergétique), les exercices énergétiques (**taï-chi-chuan**, **qi gong**), et la **diététique chinoise**. Toutes ces techniques ont pour but de contribuer au rétablissement de la santé en ayant une approche globale qui prend en compte aussi

bien le corps, le mental, que l'esprit, mais aussi tout l'environnement physique et social du patient.

La MTC correspond à un système de pensée dans lequel le « *qi* » (l'énergie) circulant dans le corps est le principal facteur déterminant le bien être physique et mental. Cette énergie circule à travers un ensemble de 12 trajets nommés « méridiens » qui la transportent vers les organes. Une activité excessive ou insuffisante dans un ou plusieurs des douze méridiens (canaux énergétiques) est tenue pour provoquer la maladie. Le « *qi* » oscille entre deux forces opposées gouvernant l'humeur et la santé, le yin et le yang, le tout au sein des 5 éléments de la philosophie chinoise (feu, eau, terre, métal et bois) en relation avec chaque organe. L'objectif est de rétablir ou maintenir l'harmonie et l'équilibre énergétique et identifier le lien entre le mental et le corps en vue d'être en bonne santé.

Selon ce système, le cœur et le foie, par exemple, sont des organes de feu, alors que le rein est un organe d'eau. Si un excès de stress affecte le foie, cela introduit trop de « feu » dans l'organisme, donc un déséquilibre se crée. Les organes du corps interagissent de manière complexe. Si leur fonctionnement est déséquilibré par des facteurs externes (humidité, froid, ou chaleur par exemple) et/ou des facteurs internes (stress par exemple), cela provoque un blocage de la circulation des énergies et engendre le développement des maladies. La philosophie de la MTC met l'accent le plus considérable sur l'action préventive.

Le praticien de la MTC questionnera le patient à propos de chaque aspect de sa santé et de sa vie, étudiera de très près ses goûts, son apparence physique, son teint et même sa personnalité. La couleur, la forme et l'état de sa langue seront examinés. Le praticien vérifiera ses poignets pour un diagnostic des pouls.

Le diagnostic de la cause sous-jacente des symptômes dicte les traitements prescrits : six personnes ayant les mêmes symptômes seront traités de six manières différentes. La durée du traitement varie grandement en fonction des thérapies choisies et de la gravité du cas.

Les médecins occidentaux se méfient encore de la MTC, bien que certains commencent à accepter nombre de ses éléments, en particulier l'acupuncture.

### L'acupuncture :

L'acupuncture consiste à introduire de fines aiguilles en des points particuliers du corps en vue de stimuler la circulation de l'énergie (« *qi* ») le long des méridiens (voies énergétiques) et d'éliminer les blocages. Chacun des 360 points a un rôle spécifique. L'acupuncture convient à tous, y compris aux personnes âgées, aux jeunes enfants et aux femmes enceintes. Elle peut être utilisée pour traiter tous les problèmes physiques et émotionnels. L'acupuncture agit par un signal mécanique transformé en signal neuro-humoral (conversion d'un signal en modifications nerveuses ou hormonale). On distingue des effets non spécifiques, comme la régulation de l'inflammation et la production d'endorphines (hormone qui aide au contrôle de la douleur), et des effets plus spécifiques, au niveau de la moelle épinière ou au niveau de l'immunité. Le mécanisme d'action de l'acupuncture, empruntant à peu près toutes les voies du SNC, explique également son action importante au niveau émotionnel. [131] [132]

Une étude publiée en 2017, a été menée en Slovaquie sur une patiente âgée de 66 ans atteinte de SEP depuis 2008. Depuis son diagnostic, la patiente a commencé un traitement pharmacologique sans amélioration majeure sur ses symptômes. Elle souffrait de fatigue, de difficultés à la marche, de faiblesse et était incapable de s'exprimer à cause de spasmes de ses cordes vocales. Un traitement d'acupuncture a débuté en 2010 en complément d'un traitement à base de plantes médicinales. Au total elle a effectué 197 sessions par cycles de 10 séances et 2-3 mois de pause. La mobilité de la patiente a été significativement améliorée après la thérapie, ainsi que les spasmes des cordes vocales. Subjectivement, elle a également signalé un soulagement de la douleur et une amélioration de la fatigue. La médecine traditionnelle chinoise s'est avérée être un outil efficace pour soulager cette patiente. [133]

De nombreuses études sur les effets de l'acupuncture ont prouvé son efficacité pour réduire la spasticité et améliorer la fatigue dans le cadre de la SEP. Il y a notamment une étude qui a prouvé le bénéfice de l'acupuncture sur l'amélioration des troubles de la marche. C'est une étude publiée en 2017, menée sur 20 patients atteints de SEP de type récurrente-rémittente. Les résultats ont montré une amélioration de la marche sur 25 pieds de 95% dans le groupe ayant utilisé l'acupuncture contre 45% dans le groupe ayant utilisé l'acupuncture factice. [134]

L'acupuncture du cuir chevelu est une technique d'acupuncture particulière qui a prouvé son efficacité dans le traitement de la SEP lors d'une étude publiée aux États-Unis en 2013. C'est une technique assez récente, qui combine la connaissance occidentale du cortex cérébral avec la technique d'introduction des aiguilles d'acupuncture. Cette méthode s'est avérée très efficace pour traiter les troubles du SNC, notamment la SEP. Elle permet non seulement soulager les symptômes, améliorer la qualité de vie du patient, ralentir et inverser la progression de l'incapacité physique, mais aussi réduire le nombre de rechutes et aider les patients atteints de sclérose en plaques à rester en rémission. Elle a été testée chez un patient âgé de 65 ans atteint de SEP depuis 20 ans. La zone motrice et sensorielle, la zone d'équilibre, la zone d'ouïe et d'étourdissements et la zone de tremblement ont été stimulées une fois par semaine pendant 10 semaines, puis une fois par mois pendant 6 mois. Après les 16 séances, le patient a montré des améliorations remarquables. Il était capable de se tenir debout et de marcher sans problème, l'engourdissement et les picotements dans ses membres ne le dérangeaient plus. Il avait plus d'énergie et n'avait pas connu d'incontinence urinaire ou de vertiges après le premier traitement. Il a pu retourner au travail à temps plein. Le patient était en rémission depuis 26 mois. [135]

#### Le tai-chi-chuan :

Les origines du tai-chi-chuan remontent au taoïsme, l'un des plus anciens systèmes de croyances de la Chine. Bien que le tai-chi-chuan soit mieux connu comme une forme d'art martial d'autodéfense, la pratique de ses exercices est extrêmement bénéfique pour la santé. Les personnes qui le pratiquent régulièrement montrent un corps sain et un mental vif. C'est un art corporel énergétique unissant le corps et l'esprit (méditation en mouvement) en associant mouvements lents et respiration. L'objectif est le travail de l'énergie vitale (« qi »).

De nombreuses études sur la pratique tai-chi-chuan dans le cadre de la SEP sont disponibles et fournissent des preuves sur son efficacité et sa sécurité pour améliorer la prise en charge symptomatique des patients. L'ensemble de ces études soutiennent un potentiel thérapeutique du tai-chi-chuan pour améliorer la qualité de vie, l'équilibre fonctionnel, la coordination, la souplesse, la force des jambes, la démarche, la douleur, la

fatigue et la dépression. Elles démontrent une efficacité par l'amélioration des résultats en particulier l'équilibre fonctionnel et l'amélioration de la qualité de vie. [136] [137]

#### Le qi gong :

Ce puissant système de guérison et de médecine énergétique utilise des techniques de respiration, des exercices en douceur et des postures, ainsi que l'intention focalisée ou la méditation, pour purifier et fortifier le corps en faisant circuler la force ou l'énergie vitale (« qi »). La pratique de ce système de mouvements et de techniques de respiration améliore la santé, la vitalité et rend le mental plus sain. [131]

### **3.2.2 La médecine ayurvédique**

L'Ayurveda est le système médical traditionnel le plus ancien du monde, pratiqué en Inde longtemps avant que les Grecs et les Chinois ne pratiquent leur philosophie médicale. En sanskrit, *Ayus* signifie vie et *Veda* signifie connaissance, l'Ayurveda est la connaissance de la vie. D'après les principes ayurvédiques, 107 points marma situés sur le corps gouvernent les systèmes musculaire, squelettique et nerveux. Le mental a une influence considérable sur le corps. Le concept d'équilibrage des énergies ou des forces vitales en vue d'arriver à l'harmonie du mental et du corps est au centre de la philosophie ayurvédique. L'accent est placé sur l'individualité. Le corps humain renferme trois types distincts de forces biologiques ou humeurs (appelés « *doshas* ») : *vata* commande les systèmes nerveux et circulatoire, *kapha* régit les cellules et la structure du corps et *pitta* gouverne le métabolisme. Si ces trois forces sont en équilibre, l'individu reste en bonne santé. Si un ou plusieurs « *dosha* » est déséquilibré (en raison d'une mauvaise alimentation, de l'environnement ou de l'état mental) une maladie se déclarera. L'Ayurveda propose un voyage vers le bien-être. Une consultation montrera à l'individu où il en est sur les plans physique, énergétique, mental et émotionnel. En plus de traiter toutes les maladies, l'Ayurveda est largement utilisée en tant que médecine préventive.

Le diagnostic prend la forme d'une observation très attentive visant à déterminer le type énergétique ou « *dosha* » du patient. Le thérapeute posera des questions sur le mode de vie, la famille et les problèmes de santé du patient. Sa langue, la couleur de sa peau et de ses yeux seront aussi examinées. En associant astrologie védique et médecine védique,

le thérapeute évaluera globalement le patient. A partir de son thème natal (déterminé par la date, l'heure et le lieu de naissance du patient), de ses pouls ayurvédique et de ses réponses aux questions médicales, le thérapeute déterminera quelles plantes et teintures il doit prendre et les préparera à son intention, lui offrant par ailleurs des conseils à propos de son alimentation. Le praticien ayurvédique peut aussi proposer un massage marma. A partir du pouls, il décidera quels points traiter, puis les massera en douceur, en choisissant parfois d'appliquer dessus des huiles essentielles particulières. Il peut aussi proposer des exercices, par exemple le yoga. A eux deux, le yoga et Ayurveda englobent tout un système de développement humain, où le yoga est la pratique la plus spirituellement orientée, tandis que l'Ayurveda s'occupe de la thérapie et du traitement du corps physique et mental. L'interface entre auto-guérison et épanouissement personnel est l'union entre le yoga et l'Ayurveda. La thérapie ayurvédique vise à rétablir notre équilibre primaire en favorisant notamment l'élimination des toxines nocives stockées. [131] [132]

### **3.2.3 La naturopathie**

La naturopathie est souvent tenue pour l'équivalent occidental de l'Ayurveda ou de la MTC, c'est une philosophie distincte et complète quant à la vie et à la santé. Elle regarde l'individu dans son ensemble au lieu de se concentrer sur les symptômes. L'objectif est de stimuler les processus naturels de régénérescence et d'auto-guérison. Ses principes ont été établis dans la Grèce antique par Hippocrate vers 400 av. J.C : « le corps a le pouvoir de se guérir et de se corriger lui-même et la maladie est une réaction face au manque d'harmonie et au déséquilibre ». Si un dysfonctionnement est présent dans toute la zone de la triade de santé (la connexion et l'interaction entre les composantes structurelle, biochimique et mentale/émotionnelle de tous les êtres vivants), une perturbation ou une maladie se manifestera dans une autre zone. Qui plus est, le processus naturel de guérison conduira de nouveau à la santé tant que rien d'autre n'interfère (d'un point de vue moderne, ce processus inclut les traitements médicamenteux qui, selon les naturopathes, suppriment les symptômes et provoquent par la suite des problèmes encore plus graves). Les naturopathes cherchent à traiter et à éviter la maladie en épaulant le système de défense du corps, principalement grâce à un bon régime alimentaire, à l'eau pure, à l'air frais, au soleil, à l'exercice adapté, au repos et à la relaxation. Beaucoup de naturopathes ajoutent à leur pratique d'autres traitements

thérapeutiques, tels que le jeûne (détoxication), l'acupression ou l'acupuncture, l'hydrothérapie, l'homéopathie, l'ostéopathie, la chiropraxie, la kinésiologie, le massage et la phytothérapie.

Le naturopathe questionnera le patient sur ses antécédents médicaux et son problème actuel, mais aussi sur son mode de vie en général (habitudes alimentaires, profession, etc.). Beaucoup de naturopathes font appel à l'analyse de l'iris dans le cadre de leur diagnostique, d'autres utilisent des techniques médicales telles que la radiologies, les analyses de sang et d'urine. Une fois le diagnostic posé, le naturopathe donnera des conseils quant au régime alimentaire, à l'exercice et à tout autre traitement envisagé. Les traitements sont choisis pour stimuler l'énergie vitale du patient. La naturopathie accorde la même importance à l'éducation du patient qu'au fait de la traiter.

Depuis 1970, la naturopathie est classée « médecine traditionnelle » par l'OMS au même titre que la MTC ou l'Ayurveda. Depuis 1997, elle est classée « médecine non conventionnelle » par l'Union Européenne. [131]

Aux Etats-Unis, une étude publiée en 2008 démontre sur 45 participants atteints de SEP que la médecine naturopathique associée aux soins habituels de la SEP a permis l'amélioration de la santé globale, notamment la marche et la déficience neurologique. [138]

L'utilisation de la naturopathie en pratique courante chez les patients atteints de SEP est mise en évidence dans de nombreux blog, forums de patients, et sites dédiés aux patients disponibles sur internet. [139]

### **3.2.4 L'hypnose**

L'hypnothérapie induit un état de relaxation profonde qui rend le mental plus ouvert à la suggestion, tout en restant complètement maître de soi même. On ne peut pas être forcé d'agir contre sa volonté. La réceptivité d'une personne à l'hypnose dépend en grande partie de son acceptation du processus.

Bien que l'hypnothérapie soit utilisée surtout en vue d'atténuer les affections mentales, ses partisans affirment qu'elle soulage aussi les affections physiques (prise en charge de la douleur par exemple). Elle est également utilisée pour induire des changements

comportementaux (dépendances par exemple). L'hypnothérapie ne présente aucun danger et peut être utilisée à tout âge. Cependant, il ne faut pas utiliser cette méthode en cas de troubles mentaux graves (schizophrénie par exemple). [131]

L'hypnose médicale est très utile dans le contexte pathologique de la SEP. Dès la phase diagnostique, elle aide le patient à mieux accepter sa situation et à limiter l'impact de la maladie et de ses symptômes. Elle favorise un meilleur état psycho-émotionnel en activant les ressources et les capacités d'adaptation. Elle permet une meilleure gestion des symptômes tels que la fatigue et la douleur. Elle favorise alors une meilleure qualité de vie. [140]

L'hypnose est très utilisée en pratique courante par les patients qui apprennent à contrôler leurs douleurs, notamment grâce à l'autohypnose qui consiste à apprendre des techniques pour savoir dissocier la douleur de l'émotion.

### **3.2.5 La réflexologie**

La réflexologie est un soin non conventionnel datant de l'époque de la Chine ancienne et de l'Egypte ancienne, qui manipule en douceur certaines parties du corps. C'est une technique qui a connu un regain d'intérêt depuis le début du 20<sup>ème</sup> siècle, fondée sur l'application de pressions rythmées sur des zones reflexes qui permettent de rétablir l'équilibre dans les parties du corps correspondant à ces zones. Il existe plusieurs formes de réflexologie, telle que la réflexologie plantaire, la réflexologie palmaire, la réflexologie du visage et la réflexologie des oreilles. Le principe de la réflexologie est similaire à celui de l'acupuncture car chaque point de pression correspond à une fonction ou à une partie particulière du corps. Toutefois, la réflexologie décrit les méridiens ou les zones du corps de manière différente de l'acupuncture. Chaque organe et système du corps correspondent à un point réflexe situé sur les pieds, les mains, le visage ou l'oreille. L'application d'une pression sur ces points spécifiques stimule la partie correspondante du corps, améliorant son fonctionnement et permettant de se débarrasser des toxines, induisant ainsi l'auto-guérison du corps.

La réflexologie convient au traitement d'une large gamme d'affections. Actuellement, l'intérêt médical de la réflexologie est très suscité dans le domaine de la gestion de la

douleur chez les malades chroniques. Bien que l'action de la réflexologie n'ait pas d'explication scientifique, les médecins acceptent peu à peu cette thérapie. Après les séances de réflexologie, il est conseillé de boire beaucoup d'eau pour mieux éliminer les toxines de l'organisme. [131]

Nombreux sont les patients qui ont recours à la réflexologie pour soulager leurs symptômes. Il a été prouvé que celle-ci réduit l'anxiété, le stress, la dépression, la fatigue, la spasticité, les paresthésies, la force motrice, les symptômes urinaires et la douleur. [141] [142]

### **3.2.6 Le yoga**

En sanskrit, yoga signifie unir. Originaire d'Inde, le yoga est une discipline du corps et de l'esprit qui cherche à relier et équilibrer tous les aspects de son être (physique, énergétique, mental, émotionnel et spirituel) dans le but d'avoir une vie pleine et harmonieuse. Les techniques employées comprennent une grande variété d'exercices, notamment des postures physiques (appelées *asanas*), des pratiques respiratoires (appelées *pranayama*), la méditation (pratiques appelées *dharana* et *dhyana*) et la relaxation profonde (pratique appelée *yoga nidra*). Le yoga est une philosophie selon laquelle un esprit sain va de paire avec un corps sain. Il existe différents types de yoga, la plus couramment utilisée est le hatha-yoga.

Le yoga soulagerait les symptômes de SEP d'après de nombreux témoignages très positifs et encourageants retrouvés dans les forums et sites créés par des patients en quête de partages d'expériences. Ces patients ont amélioré leur qualité de vie grâce à la pratique du yoga. [143] [144]

Le yoga semble améliorer la condition physique et mentale des patients. Effectivement, il augmente la force des membres inférieurs et améliore l'équilibre en diminuant la fatigue, la douleur, le stress et l'anxiété. [145]

### **3.2.7 La cryothérapie**

La cryothérapie est la thérapie par le froid, on distingue la cryothérapie en dermatologie (application d'azote liquide sur la peau pour brûler les verrues par

exemple) de la cryothérapie du corps entier. Le froid est couramment utilisé dans le cadre chocs, entorses, tendinites et déchirures musculaires pour calmer la douleur et réduire les hématomes. Ici, le principe de la cryothérapie du corps entier consiste à induire un choc thermique sur l'organisme en soumettant le patient en tenue de bain à des températures froides extrêmes pendant quelques minutes. Cela permet une vasoconstriction et stimule les récepteurs thermiques de la peau. Ce choc thermique a un effet analgésique en ralentissant la conduction nerveuse et anti-inflammatoire par abaissement de la température tissulaire. Très utilisée chez les sportifs, la cryothérapie diminuerait la sensation de fatigue et permettrait l'assouplissement des muscles tendus en vue d'améliorer la récupération et les performances. Pour lutter contre des douleurs chroniques, certains centres spécialisés proposent des séances de cryothérapie mais ces traitements ne sont pas encore reconnus. [146]

Le principe de l'amélioration des symptômes de la SEP pendant quelques heures suivant une cryothérapie est connu de la plupart des neurologues mais ses modalités sont peu diffusées. On sait maintenant que ses effets positifs ne portent pas seulement sur la diminution de la spasticité mais aussi sur la diminution de la fatigue, l'augmentation de la force musculaire, l'amélioration de l'acuité visuelle et de la déambulation. Plus étonnant, la quantité de cytokines sanguines est diminuée après une séance de cryothérapie. En plus de l'effet bénéfique sur les symptômes de la SEP, la cryothérapie aurait également une action immunologique.

Il existe différentes manières de pratiquer la cryothérapie (immersion du corps entier dans un bain d'eau fraîche, douches froides ou vestes/ceintures rafraîchissantes par exemple), l'essentiel étant de diminuer la température centrale de 1 degré. La cryothérapie ne prétend pas remplacer le traitement médical, en particulier le traitement de fond. Il s'agit simplement d'un complément utile à la réalisation des activités physiques, sportives, fonctionnelles, professionnelles ou rééducatives. Les bénéfices de la cryothérapie durent entre 1 et 3 heures. Il faut profiter de cette période pour effectuer les exercices actifs de rééducation ou les activités sportives. Les patients sensibles à la chaleur et améliorés par la cryothérapie doivent bénéficier d'une éducation thérapeutique pour pouvoir comprendre les bienfaits de la cryothérapie et bénéficier quotidiennement de cette technique à domicile. [147]

### **3.3 Apport de l'alimentation et adaptation de l'hygiène de vie**

« Que ton aliment soit ta seule médecine » Hippocrate (La loi, XIII – IVe s. av. J-C)

A l'heure actuelle, la thérapie de la SEP n'est associée à aucune information sur le régime alimentaire et le mode de vie, probablement en raison d'un manque d'information sur les effets de la nutrition sur la maladie. Cependant, une grande partie des patients recherchent de plus en plus des traitements complémentaires, ils essaient notamment de changer leurs habitudes alimentaires sans forcément les conseils du médecin. La vitesse à laquelle l'invalidité progresse dans la SEP est associée à des habitudes de vie modifiables (notamment l'alimentation). Mettre en place des règles hygiéno-diététiques simples peut aider les patients à mieux maîtriser leur maladie. Les données de la littérature sont insuffisantes pour établir des recommandations spécifiques quant à la prise en charge diététique de la SEP, cependant il existe des facteurs potentiels d'amélioration et d'aggravation non négligeables. On peut s'attendre à ce qu'une intervention nutritionnelle avec des aliments anti-inflammatoires et des suppléments diététiques puisse atténuer d'une part, les effets secondaires potentiels des médicaments immunodéprimants, et d'autre part, des symptômes de la maladie chronique et favoriser ainsi le bien-être du patient.

#### **Quelques potentiels facteurs alimentaires qui influenceraient la maladie**

Une étude française menée en 2017 faisant le point sur la littérature de la nutrition dans le cadre de la SEP, décrit quelques facteurs alimentaires aggravants et améliorants la maladie. L'alimentation, en favorisant ou régulant négativement le processus inflammatoire postprandial pourrait avoir un impact sur les lésions actives de la SEP. Voici un récapitulatif de ces facteurs selon cette étude :

##### **Les facteurs aggravants :**

- La consommation d'acides gras saturés (AGS) d'origine animale, présents dans le lait entier, le beurre, le fromage, la charcuterie et les viandes est à éviter car serait susceptibles de participer à l'évolution délétère de la maladie. Une cohorte de 144 patients atteints de SEP a été suivie pendant 34 ans pour évaluer l'impact d'un régime pauvre en AGS (apport < 20 grammes/jour) sur l'évolution du

handicap (score EDSS) et la survie. L'ensemble des résultats suggérait un effet positif sur l'évolution de la maladie.

- Les acides gras trans (AGT) sont des acides gras insaturés avec au moins une double liaison en position trans, d'origine naturelle ou synthétique. Ils sont présents dans les margarines et autres graisses hydrogénées d'origine végétale, les viandes et les produits alimentaires provenant des ruminants, et les aliments frits. Dès 2005, l'agence française de sécurité sanitaire des aliments (ANSES) émettait des recommandations sur la limitation d'usage de ces acides gras en raison d'une augmentation du risque cardiovasculaire en cas de consommation supérieure à 2% de l'apport énergétique total. L'apport alimentaire d'AGT serait pourvoyeur d'une augmentation de l'inflammation intestinale, avec régulation de cytokines pro-inflammatoires, poussant certains auteurs à suggérer un effet potentiellement néfaste des AGT dans l'évolution de la SEP.
- Une consommation excessive de sel pourrait aggraver la maladie. Une étude sur 70 patients atteints de SEP récurrente-rémittente suivis pendant deux ans a démontré une corrélation entre une consommation élevée de sel et l'aggravation de la maladie.
- Selon Riccio et al. en 2015, la viande rouge pourrait être un facteur d'aggravation des lésions de SEP. La nitrosylation du fer héminique contenu dans la viande rouge donnerait lieu à la formation de composés mutagènes. Cependant, aucune relation de causalité n'était établie entre l'importance de ces dépôts et la consommation de viande rouge. Mais certains auteurs ont démontré la présence de dépôts de fer dans les sites d'inflammation des dépôts de SEP, ce qui suggère une action inflammatoire délétère de cet élément. Cette hypothèse est insuffisante et il n'existe aucune preuve clinique pour établir un lien causal entre la consommation de viandes rouges et la SEP.
- Outre l'hypothèse d'un risque majoré de SEP lors de l'exposition aux produits laitiers, certains auteurs suggéraient une relation causale entre la consommation de lait et l'exacerbation des symptômes. Ce postulat partait d'un constat de similitude de structure et de comportement en modèle expérimental entre les protéines entrant dans la composition de la membrane des globules gras du lait (butérophiline) et certains antigènes (MOG) participant à la pathogénèse des lésions de SEP.

### Les facteurs améliorants :

- Une étude interventionnelle réalisée in vitro démontrait un impact positif des acides gras poly insaturés (AGPI) par médiation de l'inflammation et diminution de l'activation des cellules immunitaires impliquées dans la pathogénèse de la SEP. Plusieurs études suggèrent que la consommation d'AGPI peut avoir un effet positif sur certains patients, mais cela reste à prouver par des études de plus grande ampleur.
- La consommation de vitamine D (voir partie 1, paragraphe 1.6.4.2 « exposition solaire et carence vitamine D »).
- La consommation d'antioxydants, participant à la lutte contre le stress oxydatif, permettrait une diminution des lésions neuronales et pourrait être bénéfique lors de la SEP. [32]

### **Régime du Docteur C. Kousmine**

Par ailleurs, voici les règles à suivre pour garder ou retrouver la santé, proposé par le Docteur Kousmine (1904-1992) dans son livre datant de 1989 intitulé « La sclérose en plaques est guérissable, le choix de vivre », elle y souligne l'importance d'un régime pauvre en acides gras saturés :

*« Pas d'œufs cuisinés (omelettes au lard, soufflé au fromage, cakes, etc.), pas de chocolat, pas de graisses (beurre compris), pas d'alcool. Lait écrémé à volonté, peu de sel.*

*Seuls corps gras indispensables : par 24 heure 1 à 2 cuillère à soupe d'huiles garanties pressées à froid et à consommer crues dans les aliments (huile de tournesol, huile de lin ou de germes de blé). Les récipients ouverts doivent être gardés au réfrigérateur.*

#### *Petit déjeuner :*

*Thé léger + crème Budwig selon recette suivante : 2 cuillérées à café d'huile de lin (Biolin) + 4 cuillérées à café de seré maigre (fromage blanc obtenu à partir du lait écrémé), battues en crème. Ajouter le jus d'un ½ citron, une banane bien mûre écrasée, ou 1 cuillère à café de miel, 1 cuillère à café de graines oléagineuses fraîchement moulues (lin ou tournesol, sésame, amandes, noix, noisettes, etc.), 2 cuillérées à café de céréales complètes*

*fraîchement moulues et crues (gruau d'avoine ou orge mondé, riz complet, sarrasin) et des fruits frais.*

*Midi :*

*Se nourrie de fruits et de légumes crus ou cuits, foie, viandes et poissons maigres, fromages, de préférence le fromage blanc (type seré). Consommer quotidiennement des céréales complètes cuites en potages ou plats, entières ou concassées, ou fraîchement moulues (blé, pilpil, seigle, avoine, orge, millet, maïs, sarrasin, riz complet).*

*Soir :*

*Repas léger sans viande, selon les mêmes principes. Si pas d'appétit le matin, réduire le repas du soir à un fruit et un yaourt ou un potage aux céréales, par exemple.*

*Savoir que :*

*L'avoine, le pain complet, le miel, les figues, les pruneaux, les pommes cuites, le jus d'orange, le jus de raisin et le sucre fermentent facilement et relâchent l'intestin (diarrhées).*

*Le riz, le pain rassis, les zwiebacks (biscottes), les bananes, les pommes crues, les coings, les myrtilles, les carottes constipent.*

*Les choux, choux-fleurs, concombre, raves, colraves, céleris, fenouils, endives, tomates, asperges, radis, peuvent être consommés crus en salade.*

*Les carottes râpées se marient heureusement aux pommes râpées.*

*Les légumes à goût âpre seront mélangés à la sauce salade 1 heure à l'avance ; la sauce sera faite avec de l'huile, de l'eau chaude, du citron (ou du vinaigre de pommes), du seré et les « goûts » désirés (moutardes, Gril, câpres, etc.) ; les noix, amandes s'associent très bien aux salades.*

*Cette alimentation peu grasse, faite de produits naturels et frais, avec une proportion importante d'aliments crus doit être adoptée à vie. Elle n'est pas privative et devrait être pratiquée, de façon peut être moins stricte, par tous les membres de la famille qui ne s'en porteraient que mieux. »*

## **L'expérience de Nissa LEE avec le régime du Docteur WAHLS**

Nissa LEE est une jeune fille fascinée par le pouvoir des plantes et atteinte de SEP depuis l'âge de 24 ans, qui tente depuis 5 ans une approche nutritionnelle sans médicament. Ce régime est basé sur le protocole du Docteur Wahls qui, lui même atteint de SEP, se porte à merveille depuis qu'il suit le protocole qu'il a élaboré. Nissa LEE suit ce régime depuis 5 années. Depuis, elle ne présente plus de symptômes de la maladie et ne prends plus aucun médicament, elle se sent en pleine santé et pratique de nombreuses activités physiques. Elle a créé un blog, où elle partage son expérience et décrit précisément le protocole du régime qu'elle a suivi.

Le protocole de l'alimentation Wahls consiste à prendre :

- L'équivalent de 3 tasses par jour de jus de feuilles vertes, comme des feuilles de chou frisé, de roquettes ou d'autres feuilles vertes qui contiennent des taux élevés de vitamine B, A, C, K et autres minéraux.
- L'équivalent de 3 tasses par jour de légumes riches en soufre faisant partie de la famille du chou et de l'oignon, ainsi que des champignons et des asperges.
- L'équivalent de 3 tasses par jour de légumes, de fruits ou de baies colorés qui représentent une excellente source d'antioxydants protecteurs du cerveau.
- 3 fois par semaine du poisson sauvage riche en oméga 3.
- De la viande d'animaux nourris d'herbe comme source de vitamine B et d'oméga 3.
- Une fois par semaine, des abats pour les vitamines, les minéraux et la co-enzyme Q10.
- Chaque jour, des algues pour l'iode et le sélénium (Demander d'abord au médecin d'évaluer la fonction thyroïdienne avant d'ajouter l'iode à l'alimentation).

Tout en suivant le régime Wahls, elle préconise régulièrement de pratiquer la méditation, de l'exercice, de prendre des herbes médicinales et de cultiver la pensée positive pour pouvoir rester en forme.

Elle conseille avant de commencer le protocole d'éliminer toutes les sources de gluten de l'alimentation, à la fois pour protéger le cerveau et réduire l'auto-immunité. Elle conseille également d'ajouter chaque jour des aliments riches en antioxydants au régime

alimentaire comme des myrtilles, du thé vert, du curcuma, du cacao pour protéger le corps des dommages que pourrait causer la SEP. Elle propose d'ajouter des aliments fermentés à l'alimentation (comme la choucroute, le kéfir, le miso ou kimchi) pour soutenir le lien complexe entre les bactéries intestinales saines et le cerveau et de manger des aliments riches en oméga 3 qui sont présents dans les poissons, le chia, les graines de lin pour réduire l'inflammation. [148]

### **Régime du Professeur Roy SWANK**

Roy SWANK est un professeur de neurologie à Portland dans l'Oregon qui a analysé les différences géographiques de répartition de la SEP et qui a conclu qu'une forte consommation en acides gras saturés augmente la fréquence de cette affection. Il a commencé en 1954 une très longue étude de 34 années sur les effets de l'alimentation sur la SEP. Les résultats étaient très encourageants publiés en 1990 ont montrés que le régime pauvre en acides gras saturés a eu des effets favorables sur l'aggravation de la maladie. En 1972, il a établis la première version de son régime nommée « diète de Swank ». Les recommandations alimentaires principale pour la SEP sont les suivantes :

- Pas plus de 15 grammes d'acides gras saturés par jour ;
- 5 grammes d'huile de foie de morue et 10 à 40 grammes d'huiles végétales par jour (huiles dites non saturées) ;
- Pas de margarine, d'huiles raffinées, de beurre d'arachide ;
- Eviter les produits laitiers contenant plus de 1% de matière grasse, et ceux qui contiennent moins de 1% sont à consommer maximum deux fois par jour ;
- Un apport de protéine par les poissons, le blanc de poulet ou de dinde, le lait écrémé ou les œufs (de temps en temps), éviter les viandes rouges la première année du régime, ensuite les réintroduire petit à petit sans dépasser 3 fois par semaine ;
- Un apport de légumes, céréales, fruits, graines oléagineuses ;
- Multi-vitamines et suppléments minéraux à consommer tous les jours. [149]

### **Les nutriments favorisant la remyélinisation**

Les chercheurs sont toujours en quête de solutions innovantes en vue de favoriser la remyélinisation. Ce que toute personne malade peut déjà faire, c'est de fournir quotidiennement à son organisme les nutriments nécessaires au processus de régénération de la gaine de myéline [35] :

<b>Nutriment requis</b>	<b>Sources alimentaires et complémentaires</b>
<b><i>Phospholipides</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Jaune d'œuf bio, abats impérativement bio</li><li>- Lécithine de poisson et de soja bio</li></ul>
<b><i>Acides gras essentiels (précurseurs d'oméga 3 et d'oméga 6)</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Huiles vierges composées déjà formulées pour apporter un ratio relativement équilibré en oméga 3 et oméga 6 ou association colza-olive</li><li>- Eventuel apport complémentaire d'huile de périlla</li></ul>
<b><i>Acide gamma-linolénique</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Spiruline, huile de bourrache</li></ul>
<b><i>Inositol</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Spiruline</li></ul>
<b><i>Vitamines du complexe B</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Levure de bière, spiruline</li></ul>
<b><i>Protéines d'origine végétale hautement assimilables</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Spiruline</li></ul>
<b><i>Autres micro-nutriments</i></b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Spiruline</li></ul>

### **Supplémentation en vitamine D et en tryptophane**

L'apport en vitamine D (par l'exposition solaire, l'alimentation et/ou la supplémentation médicamenteuse) peut améliorer la qualité de vie, diminuer les rechutes et réguler la réponse immunitaire des patients (voir partie 1, paragraphe 1.6.4.2 « exposition solaire et carence vitamine D »). Par ailleurs, le tryptophane est considéré comme un acide aminé essentiel parce que l'organisme ne sait pas le synthétiser. Il se trouve que c'est aussi l'acide aminé le plus rare. De ce fait, on peut se demander si une supplémentation en tryptophane, s'ajoutant à celle de la vitamine D, ne constituerait pas un plus pour les personnes atteintes de SEP. Le raisonnement est basé sur le fait que la vitamine D

accroît l'expression et l'activité biologique de l'enzyme IDO (indoléamine 2,3-dioxygénase), chargée de dégrader le tryptophane. Or, les métabolites issus de cette dégradation appelés « kynurénines » semblent se révéler très utiles pour traiter la SEP en raison de leur action immunosuppressive. Il a été prouvé *in vitro* que ces métabolites supprimaient la prolifération des cellules T dirigées spécifiquement contre la myéline et inhibaient la production de cytokines pro-inflammatoires de la voie Th1. Ainsi, l'enzyme IDO « boostée » par la vitamines D + apport complémentaire de tryptophane = production accrue de métabolites kynurénines.

D'un point de vue pratique, il est toujours préférable de prendre le complément alimentaire de tryptophane à bonne distance des repas (1h à 1h30 avant le début des repas) de manière à ce qu'il n'entre pas en compétition avec les acides aminés contenus dans les aliments, lesquels pourraient nuire à son absorption. [35]

### **Cures de magnésium**

Le magnésium, connu pour son effet relaxant sur les muscles lisses, vasodilatateur et régulateur sur l'influx nerveux, peut s'avérer utile chez les patients permettant notamment une meilleure stabilité sur les jambes et améliorant la parésie vésicale.

### **Cures de probiotiques**

Les micro-organismes de notre système digestif ont un rôle majeur dans les différentes fonctions corporelles. Même chez un individu en bonne santé, il est indispensable de maintenir un équilibre de la flore intestinale pour prévenir les maladies. Dans le cadre de la SEP, les scientifiques soupçonnent un lien entre le microbiote intestinal et l'apparition de la maladie (voir partie 1, paragraphe 1.6.4.1 « impact de la nutrition et de la diététique »). De plus, une nouvelle étude publiée dans la revue américaine « Nature Communication » menée par des chercheurs de l'hôpital pour femmes de Brigham à Boston a justement mis en lumière des preuves soutenant une connexion entre les bactéries intestinales et la SEP. Les scientifiques ont constaté que le type de micro-organismes intestinaux des patients atteints de SEP différait de ceux des personnes en bonne santé. Ils ont en outre découvert que les changements microbiens dans l'intestin étaient liés aux changements dans l'activité des gènes jouant un rôle dans le système

immunitaire. En revanche, ils ne savent pas si ces changements affectent le risque ou la progression de la SEP. Des études plus approfondies seront nécessaires pour déterminer si les changements observés sont l'une des causes ou simplement la conséquence du développement de la SEP. [150]

Face à ces résultats on peut penser qu'il serait potentiellement bénéfique de faire régulièrement des cures de probiotiques afin de veiller à maintenir en équilibre la flore digestive chez le patient atteint de SEP.

Le statut nutritionnel des patients atteint de SEP est différent d'un patient à l'autre, selon le stade de sa maladie et selon ses symptômes. Le patient peut être exposé au risque de dénutrition en rapport avec les troubles de la déglutition et à l'excès pondéral en rapport avec baisse des dépenses énergétiques (patients en fauteuils roulants). Il faudra veiller à maîtriser ces risques en adaptant l'alimentation au cas de chaque patient.

En l'absence de conseil spécifiquement dédié à sa pathologie, le patient atteint de SEP doit au moins, dans la mesure du possible, adopter une alimentation équilibrée et diversifiée, en respectant les apports nutritionnels conseillés pour la population générale.

## 4 Témoignages de patients

1 - Monsieur M. a 59 ans, sa SEP s'est déclarée il y a 9 ans, voici son témoignage :

**- Si vous exercez, quelle est votre profession ?**

Je suis technicien biomedical, mais je n'exerce plus par rapport à ma maladie.

**- Depuis quand êtes vous atteint de SEP ? Avez vous d'autres pathologies en dehors de la SEP ?**

La pathologie s'est déclarée en 2004. Avant ça, j'avais juste des déficiences immunitaires car je faisais des crises d'herpès généralisées. C'était pas la rigolade les crises, j'en souffrais beaucoup.

**- Dans quelles circonstances ou contexte avez vous découvert votre pathologie ?**

Il y a deux événements qui ont précédé mon diagnostic. Ça a commencé avec ma vaccination contre l'hépatite B (Hevac B®) qui était obligatoire dans mon cas car j'exerçais à l'hôpital pilote, particulièrement au service de dialyse, où nous étions très exposé au sang. Nous, les employés de l'hôpital, avons bénéficié de la première campagne de vaccination, on était un peu les « cobaye ». Pour ma part, j'ai été « sur » vacciné car ils m'ont fait plus d'injections que prévu, j'en ai eu 5 au lieu de 3. D'après les médecins je n'avais pas assez d'anticorps et il me fallait plus d'injections. Dans l'année qui a suivi, j'ai commencé à ressentir une faiblesse au niveau des jambes, une fatigue anormale et je perdais souvent l'équilibre, jusqu'au jour où je suis tombé d'une échelle. J'ai subi une série d'examens dont une IRM et une ponction lombaire, ils ont découvert la maladie. Un mois après cet événement j'ai eu ma première poussée de SEP. D'après les médecins, la chute a été un élément déclencheur/révéléateur de ma pathologie.

**- Quel(s) traitement(s) avez vous suivi ? Quel est votre traitement actuel ?**

En tout premier, j'ai eu Avonex®, c'était un échec. Ensuite, j'ai eu un autre traitement dont je ne me souviens plus le nom, mais c'était un échec aussi. En dernier recours j'ai eu

l'Endoxan® mais c'était toujours aussi inutile car je faisais toujours autant de crises. Puis, après plus de 3 années d'essais, j'ai décidé d'arrêter les traitements de fond. Cependant, à chaque poussée j'étais sous cortisone à forte dose, on m'hospitalisait pour ça à chaque fois, je prenais 1 gramme par jour en perfusion. Ça me reboostait vraiment, je récupérais bien de mes crises, je me sentais beaucoup mieux.

En 2011, j'ai fait une très grosse crise, qui n'a pas répondu aux corticoïdes, et qui a été au contraire aggravée. J'ai eu trop de mal à récupérer. En 2013, j'ai commencé à avoir des névralgies faciales traitées par Tégrétol® et Lexomil®. À la suite de ces traitements, ma maladie s'est aggravée de façon fulgurante, j'ai changé de forme de sclérose en plaques, je suis passé de la forme rémittente à la forme progressive. Cette forme est vraiment dégénérative car j'ai perdu mes capacités à marcher en l'espace de quelques mois. Je pense que ce sont Tégrétol® et Lexomil® qui ont aggravé ma maladie. J'ai décidé d'arrêter tous ces traitements qui ne me soulagent pas du tout, et qui au contraire me nuisent. Ma femme, qui est infirmière et qui adore les produits naturels, a fait beaucoup de recherches et grâce à elle, j'ai eu l'opportunité d'essayer la biotine (vitamine H ou B8) au moment où elle était testée à l'hôpital de la Timone. J'ai testé ça pendant 1 an, mais il n'y avait pas d'amélioration notable. Actuellement, je prends une algue bleue nommée « aphanizomenon » qui a pour propriété de booster la production de cellules souches au niveau de la moelle osseuse. Mais ma maladie est tellement évoluée qu'il est difficile d'avoir des effets positifs.

- **Selon vous, quel a été le facteur déclencheur de votre SEP ? Est-ce que les médecins sont du même avis que vous ?**

Pour moi c'est le vaccin contre l'hépatite B qui est responsable. D'ailleurs, peu à peu on voit des médecins qui le reconnaissent. Entre nous, je discute avec des médecins qui avouent que l'alimentation d'aujourd'hui associée à notre mode de vie urbain est responsable de l'accroissement de plusieurs pathologies. Certains amis thérapeutes me disent que comme dans le cadre de mon travail je manipulais beaucoup de métaux lourds, ça peut être responsable de l'aggravation des symptômes de la maladie.

- **Depuis que vous avez découvert votre maladie, qu'avez-vous changé dans votre mode de vie (alimentation, hygiène de vie, etc.) ?**

Je n'ai pas fait grand chose au début, mais maintenant j'essaie de faire un peu attention. Par exemple, j'essaie d'éviter le gluten, je prends des compléments alimentaires, je fais régulièrement des cures détox pour éliminer les métaux lourds qui sont contenus dans les vaccins que l'on m'a fait, et ceux avec lesquels j'ai été en contact dans le cadre de ma profession. Je me dis qu'il vaut mieux aider mon corps à les éliminer.

**- Prenez vous des médicaments ou compléments alimentaires (phytothérapie, aromathérapie) en dehors de vos prescriptions médicales ?**

Oh oui beaucoup !!! Comme je ne prends plus de traitements de fond depuis des années, c'est à dire depuis plus de 5 ans, je compense avec du naturel sous les précieux conseils de mon épouse qui recherche continuellement des choses pour moi. Je fais des cures successives de différents produits : je prends l'algue bleue « aphanizomenone », je fais des cures vitamine C forte dose, de vitamine D forte dose, de la bromélaïne car apparemment ça serait bon pour la SEP, un boosteur de dopamine à base de phénylalanine et d'autres composé nommé « dopamine brain food », de l'ail des ours pour booster mes défenses immunitaire, je prends aussi l'algue chlorella. Il y a aussi des patches, qui s'appellent « powerstrip » à base de germanium élémentaire, de ginseng rouge et de phytoplancton, que je mets la nuit pour mes douleurs dans les jambes. Ca me soulage énormément.

**- Avez vous essayé d'autres médecines ou méthodes complémentaires en parallèle de vos traitements prescrits ?**

J'ai à peine commencé récemment sous les conseils d'amis, des séances de Tai-Chi, et des massages ayurvédiques. C'est très agréable, j'ai beaucoup aimé. Il paraît que ma circulation énergétique n'est pas très bonne, je vais continuer pour améliorer tout ça.

**2 - Monsieur P. a 56 ans, sa SEP s'est déclarée il y a 19 ans, voici son témoignage :**

**- Si vous exercez, quelle est votre profession ?**

Je suis en invalidité depuis 20 ans.

- **Depuis quand êtes vous atteint de SEP ? Avez vous d'autres pathologies en dehors de la SEP ?**

Déclarée en avril 1998, j'ai une SEP rémittente-progressive, j'ai eu trois poussées surtout en été, depuis elle est latente. Je n'ai pas d'autres pathologies sauf les séquelles d'une hépatite médicamenteuse.

- **Dans quelles circonstances ou contexte avez vous découvert votre pathologie ?**

C'est une histoire qui paraissait bizarre, tout à été très vite, début de paralysie qui commence par des engourdissements, une perte de sensibilité. C'est mon ami, médecin en Allemagne, qui avait accès aux dossiers médicaux qui m'a annoncé ma SEP. Elle a été confirmée par une ponction lombaire.

- **Quel(s) traitement(s) avez vous suivi ? Quel est votre traitement actuel ?**

J'ai commencé par Avonex® qui m'a déclenché une hépatite médicamenteuse quelques mois après.

Ensuite on m'a prescrit Rebif® 44 µg que je n'ai plus supporté au bout de 2 ans. Je faisais des réactions locales, et j'avais un fort état pseudo grippal permanent. En plus j'ai fait des poussées pendant le traitement.

Actuellement, je suis sous Fampyra® depuis 3 ans et sous biotine depuis février 2017. Je ressens des effets positifs, j'ai plus de « pep's », je fais des progrès au niveau de la marche. Par contre ça n'a pas d'effet sur les douleurs, particulièrement celles que j'ai aux orteils depuis très longtemps.

- **Selon vous, quel a été le facteur déclencheur de votre SEP ? Est ce que les médecins sont du même avis que vous ?**

Il y a pour moi deux éléments déclencheurs, tout d'abord le fait j'ai vécu une vie très difficile (je me sens plus fragile depuis le décès de ma femme), et ensuite j'incrimine le vaccin contre hépatite B. Bien entendu pour les médecins ne n'est pas ça qui a déclenché ma maladie ! Cette cause n'était pas reconnue par les services sanitaires de l'état à l'époque. Elle n'est toujours pas reconnue aujourd'hui c'est vrai, mais je remarque quand même une amélioration sur les connaissances des risques de ce vaccin.

- **Depuis que vous avez découvert votre maladie, qu'avez vous changé dans votre mode de vie (alimentation, hygiène de vie, etc.) ?**

Oui j'ai beaucoup changé mon alimentation, surtout depuis mon hépatite médicamenteuse. Je mange plus de fruits et de légumes.

Aujourd'hui je ne marche que très peu, je me déplace surtout en fauteuil, j'ai en permanence des douleurs aux orteils. Vu ce handicap physique important, j'ai changé tout mon mode de vie, j'ai déménagé dans une maison de plain pieds, j'ai la visite d'un kiné trois fois par semaine. J'arrive à me déplacer dans ma maison et dans mon jardin à pieds, mais j'ai besoin d'aide pour ça. Heureusement que j'ai mon fauteuil.

- **Prenez vous des médicaments ou compléments alimentaires (phytothérapie, aromathérapie) en dehors de vos prescriptions médicales ?**

Non, au stade de ma maladie je ne crois plus en rien. Je ne prends pas de compléments alimentaires, à part du citron et de l'eau tiède que j'aime boire régulièrement.

- **Avez vous essayé d'autres médecines ou méthodes complémentaires en parallèle de vos traitements prescrits ?**

Oui j'utilise des méthodes parallèles. J'ai fais de l'acupuncture, mais je n'ai pas vraiment ressenti d'effet. J'ai pris de l'homéopathie pendant plusieurs années, mais ça n'a pas vraiment eu d'effet véritable. Au stade où j'en suis je n'espère pas de miracle.

### 3 - Madame D. a 63 ans, sa SEP s'est déclarée il a 17 ans, voici son témoignage :

- **Si vous exercez, quelle est votre profession ?**

J'étais assistante dentaire jusqu'en 2000, depuis je bénéficie de l'allocation aux adultes handicapés.

- **Depuis quand êtes vous atteint de SEP ? Avez vous d'autres pathologies en dehors de la SEP ?**

Je suis atteinte de SEP depuis les années 2000, et je n'ai pas d'autres maladies à part celle-ci.

- **Dans quelles circonstances ou contexte avez vous découvert votre pathologie ?**

J'ai découvert ça brutalement, j'ai perdu partiellement la vue, je sentais mes membres engourdis et des douleurs.

- **Quel(s) traitement(s) avez vous suivi ? Quel est votre traitement actuel ?**

Je suis sous Avonex® (prescrit par le Pr Clavelou suite à un protocole à Clermont Ferrand) et à côté je prends beaucoup d'antalgiques.

- **Selon vous, quel a été le facteur déclencheur de votre SEP ? Est ce que les médecins sont du même avis que vous ?**

J'ai subi plusieurs chocs émotionnels : grave accident de la route de ma fille, perte d'emploi de mon mari, gros soucis financiers, gros soucis associatifs et la liste est longue. De plus, je pense que le vaccin de l'hépatite B y est pour beaucoup, mais c'est non prouvé et les médecins n'y croient pas.

- **Depuis que vous avez découvert votre maladie, qu'avez vous changé dans votre mode de vie (alimentation, hygiène de vie, etc.) ?**

Tout le mode de vie change quand on se retrouve en situation de handicap. Il faut tout réorganiser ! Concernant mon alimentation, j'essaie de manger plus sainement, en me disant qu'au moins je ne fais pas de mal à mon corps, déjà qu'il souffre beaucoup !

- **Prenez vous des médicaments ou compléments alimentaires (phytothérapie, aromathérapie) en dehors de vos prescriptions médicales ?**

J'ai déjà pris à plusieurs reprises des vitamines, des médicaments naturels pour mieux dormir la nuit, des compléments alimentaires pour les articulations, ou encore du Cranberry pour mes cystites. Cela dépends des périodes et de ce que l'on me propose en pharmacie.

- **Avez vous essayé d'autres médecines ou méthodes complémentaires en parallèle de vos traitements prescrits ?**

Oui, j'ai utilisé des patchs naturels (FGX) contre les douleurs pendant longtemps. J'ai remarqué une nette diminution des douleurs dues à la SEP lorsque je portais ces patchs.

4 - Monsieur A. a 50 ans, sa SEP s'est déclarée il y a 20 ans, voici son témoignage :

**- Si vous exercez, quelle est votre profession ?**

J'étais commercial, mais je n'exerce plus depuis 2009.

**- Depuis quand êtes vous atteint de SEP ? Avez vous d'autres pathologies en dehors de la SEP ?**

Ma SEP a été diagnostiquée en 1998 mais j'avais quelques symptômes depuis 1995. Je n'ai pas d'autres pathologies.

**- Dans quelles circonstances ou contexte avez vous découvert votre pathologie ?**

J'ai fait une première grosse poussée quelques semaines après avoir eu le vaccin de l'hépatite B.

**- Quel(s) traitement(s) avez vous suivi ? Quel est votre traitement actuel ?**

J'ai pris des bétaférons, j'ai arrêté à cause des effets secondaires insupportables. J'ai arrêté au bout de 3 mois.

J'ai pris Fampyra® soit disant pour aider à la marche car je commençait à avoir beaucoup de mal. Mais cela a été totalement inefficace donc j'ai arrêté au bout de 6 mois. A la suite de ces mauvaises expériences j'ai décidé d'arrêter les médicaments allopathiques, même si cela n'a pas trop plus aux médecins.

**- Selon vous, quel a été le facteur déclencheur de votre SEP ? Est ce que les médecins sont du même avis que vous ?**

A mon avis, à la base le facteur qui a favorisé l'apparition de cette pathologie est le stress lié à mon ancien métier et aussi ma façon de réagir à ça, anxiété, pensée négatives, etc. Et ce stress a fait partie de ma vie depuis longtemps.

Mais le détonateur est incontestablement le vaccin, c'est à ce moment là ou j'ai eu l'impression que tout s'écroulait.

Les médecins ne sont pas de mon avis concernant le vaccin...

- **Depuis que vous avez découvert votre maladie, qu'avez vous changé dans votre mode de vie (alimentation, hygiène de vie, etc.) ?**

Comme je ne peux plus exercer mon métier, ma vie est bien plus calme, et je dors mieux, donc ces dernières années je suis beaucoup plus serein. Mon alimentation est nettement plus saine, je prends le temps de faire la cuisine (mon tout premier métier était cuisinier), je choisis mes produits, j'évite les excès de sucre, j'évite les plats déjà cuisinés, tout les produits contenant des additifs tels que les glutamates, je ne prends jamais de produits « light ». Je privilégie les produits de saisons et je consomme beaucoup de fruits et légumes.

- **Prenez vous des médicaments ou compléments alimentaires (phytothérapie, aromathérapie) en dehors de vos prescriptions médicales ?**

Je prends quotidiennement de la vitamine D qui régule et renforce le système immunitaire.

Je prends aussi du LDN (Low Dose Naltrexone) qui a prouvé son efficacité dans les pathologies auto-immunes pour booster le système immunitaire. Ce médicament augmente la production d'endorphines, ce qui diminue la sensation de douleur et stimule le système immunitaire en augmentant la production de lymphocytes T. Le résultat est une diminution de la progression de la maladie et donc du nombre de poussées. Mais devant l'ignorance du corps médical Français, je suis obligé de commander ce produit en Ecosse auprès d'une clinique de Glasgow. Cependant, j'ai découvert récemment qu'un neurologue Parisien le prescrit à ses patients et qu'on peut l'avoir en France auprès de la pharmacie de l'Europe à Paris.

- **Avez vous essayé d'autres médecines ou méthodes complémentaires en parallèle de vos traitements prescrits ?**

Oui, acupuncture, ostéopathie et homéopathie aussi ! J'ai aussi suivi un traitement dans une clinique Allemande, basée sur le rééquilibrage des champs magnétiques du corps. La pollution électromagnétique que nous subissons à tout moment dérègle ces champs. Les

patients après examens spécifiques reçoivent des plaques magnétisées correspondant à leurs dérèglements. Ils doivent continuellement porter ces plaques sur eux. Après avoir essayé cette thérapie, j'ai ressenti une amélioration côté équilibre moral, je dors nettement mieux, je ne suis pas stressé. Cependant, je n'ai pas fait ça suffisamment longtemps pour vous parler des effets à long terme sur mon handicap et sur mes symptômes liés à la SEP.

## CONCLUSION

La SEP est une maladie chronique et imprévisible du SNC, sans remède véritablement efficace dans l'arsenal thérapeutique disponible actuellement, dont les causes très mystérieuses semblent être fortement influencées par des facteurs environnementaux. Les personnes atteintes recherchent souvent des médecines alternatives et complémentaires pour gérer les symptômes de leur maladie et améliorer leur qualité de vie. De plus en plus nombreux sont les patients qui utilisent fréquemment ces médecines pour élargir les options de traitement en complément des thérapies conventionnelles. De plus l'évolution du mouvement «vert» dans la société occidentale a changé l'attitude de la population générale qui perçoit maintenant les composés naturels comme intrinsèquement inoffensifs et plus désirables que les produits chimiques artificiels.

Cette recherche de solutions complémentaires nous a permis de découvrir dans la phytothérapie, l'aromathérapie, les médecines douces et la diététique des potentiels thérapeutiques non négligeables et des moyens d'améliorer significativement la qualité de vie. Les recherches dans le domaine des thérapies complémentaires et alternatives ne cessent de croître en même temps que l'intérêt des patients envers ces pratiques. Le pharmacien doit s'informer et se mettre à jour sur ces thérapies non conventionnelles afin de pouvoir faire des suggestions utiles en fonction de chaque patient tout en respectant sa responsabilité d'éducation à la santé.

Cependant, les recherches réalisées dans ce type de thérapie sont souvent effectuées à trop petite échelle, avec une méthodologie imparfaite. De nouvelles recherches plus approfondies sont nécessaires et attendues dans ce domaine. De plus, ces approches complémentaires et alternatives ne dispensent en aucun cas de poursuivre les traitements conventionnels. Ainsi, malgré la richesse de ces solutions, le pharmacien se doit d'informer les patients sur les limites et les risques de ces pratiques, notamment lors de certaines situations cliniques nécessitant le recours à la médecine allopathique.

Le corps médical doit apprendre à combattre deux extrêmes : combattre d'une part le rejet absolu des thérapies non conventionnelles pour respecter les convictions de

certain patients et, à l'opposé, combattre l'acceptation totale de ces thérapies en rejetant des traitements qui ont formellement prouvé leur efficacité.

Pour l'avenir, l'espoir réside dans le projet d'ouvrir les échanges et la communication entre la médecine allopathique et la médecine non conventionnelle qui sont deux médecines complémentaires. Il en résultera un éventail de solutions plus grand à apporter aux patients.

L'obtention d'une AMM pour les dérivés du cannabis constitue un réel espoir et une avancée considérable car un principe actif d'origine naturelle est sur le point d'entrer dans le monde de la médecine allopathique. C'est une perspective d'avenir très intéressante pour réformer le système médical en brisant les barrières qui séparent ces deux mondes de la médecine.

De plus, la SEP est une pathologie encore dépourvue de conseils pratiques visant à améliorer la qualité de vie des patients. Il est nécessaire d'œuvrer en la faveur d'un perfectionnement des connaissances sur les effets du changement de mode de vie (alimentation, diététique, méthodes alternatives, hygiène de vie, etc.) sur cette pathologie dans le but d'établir des fiches de conseils pratiques pour améliorer la vie des patients.

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structures cérébrales (p. 9)

Figure 2 : Schéma d'un neurone myélinisé du système nerveux périphérique (p. 12)

Figure 3 : L'atteinte myélinique et axonale « destruction/réparation » (p. 14)

Figure 4 : Schéma des différentes formes d'évolution de la SEP (p. 21)

Figure 5 : Score EDSS (p. 28)

Figure 6 : Région du CMH située sur le chromosome 6 (p. 30)

Figure 7 : IRM cérébrale, coupe axiale, T1 (p. 47)

Figure 8 : IRM cérébrale, coupe axiale, T2 (p. 47)

Figure 9 : IRM cérébrale, coupe sagittale, T1 après injection gadolinium (p. 48)

Figure 10 : IRM cérébrale, coupe sagittale, FLAIR (p. 48)

Figure 11 : Structures chimiques des molécules de THC et CBD (p. 76)

Figure 12 : Structure chimique de la curcumine (p. 99)

Figure 13 : Structure chimique des cinq ginkgolides (p. 107)

Figure 14 : Structure chimique du bilobalide (p. 108)

Figure 15 : Structure chimique des ginsénosides (p. 110)

Figure 16 : Structure chimique du salicylate de méthyle (p. 130)

Figure 17 : Structure chimique du menthone et du menthol (p. 131)

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Arsep. Arsep fondation. [En ligne]. [http://www.arsep.org/library/media/other/historique\\_de\\_la\\_sep.pdf](http://www.arsep.org/library/media/other/historique_de_la_sep.pdf) [Accès le : 7 juillet 2016]
- [2] Patrick HAUTECOEUR. (2012, août) Arsep fondation. [En ligne]. [http://www.arsep.org/library/media/other/docs\\_patients/histoire-de-la-sep-2012.pdf](http://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/histoire-de-la-sep-2012.pdf) [Accès le : 7 juillet 2016]
- [3] Caroline PAPEIX, *La sclérose en plaques - Les nouveaux traitements - Chapitre 3 - La SEP : Qu'est ce que c'est ?* Paris, 75005, France: Editions Odile Jacob, 2016, pp. 48-49.
- [4] Marc DEBOUVERIE, *Le point sur la sclérose en plaques - Du diagnostic aux récentes découvertes - Répartition et causes de la sclérose en plaques*. Issy-les-moulineaux, 92789, France: Editions Vidal, 2008, pp. 12-25.
- [5] Arsep. (2016, Dec.) Arsep fondation. [En ligne]. <http://www.arsep.org/fr/168-définition-et-chiffres.html> [Accès le : 05 Dec. 2016]
- [6] Caroline PAPEIX, *La sclérose en plaques - Les nouveaux traitements - Chapitre 2 - La SEP : qui touche t'elle ? D'où vient-elle ?* Paris, 75005, France: Editions Odile Jacob, 2016, pp. 25-34.
- [7] Pascale PISANO, Cours magistraux de neurophysiologie de 2ème année - Faculté de pharmacie, 2010-2011.
- [8] James Graham MC GEOWN, *Physiologie - L'essentiel*. Paris, 75006, France: Editions Maloine, 2003, pp. 244-250.
- [9] Jean-Jacques HOFFMANN, *Sclérose en plaques évoluée - Prise en charge et soins - Atteinte du SNC dans la SEP (partie 2)*. Paris, 75005, France: Editions J.Lyon, 2010, pp. 25-63.
- [10] Bruno STANKOFF, *Le point sur la sclérose en plaques - Du diagnostic aux récentes découvertes - L'atteinte du cerveau et de la moelle épinière*. Issy-les-moulineaux, 92789, France: Editions Vidal, 2008, pp. 28-47.
- [11] Sandrine WIERTLEWSKI. (2013, Dec.) Fondation Arsep. [En ligne]. <http://www.arsep.org/library/media/other/Publications/Brochures/Vivre-avec-la-SEP-maj-2014-web.pdf> [Accès le : 05 Dec. 2016]
- [12] Marc COUSTANS, *Le point sur la sclérose en plaques - Du diagnostic aux récentes découvertes - Les signes de la SEP*. Issy-les-moulineaux, 92789, France: Editions Vidal, 2008, pp. 50-59.
- [13] Caroline PAPEIX, *La sclérose en plaques - Les nouveaux traitements - Chapitre 4 - Quelles sont les manifestations de la SEP ?* Paris, 75005, France: Editions Odile Jacob, 2016, pp. 55-65.
- [14] Caroline PAPEIX, *La sclérose en plaques - Les nouveaux traitements - Chapitre 9 - Comment soulager la spasticité, les troubles génito-urinaires, la fatigue, les douleurs ?* Paris, 75005, France: Editions Odile Jacob, 2016, pp. 124-136.
- [15] Jean-Jacques HOFFMANN, François DROUHIN, Cécile WETZSTEIN, and Monique MEZE, *Sclérose en plaques évoluée - Prise en charge et soins - Troubles gastro-intestinaux (partie 9)*. Paris, 75005, France: Editions J.Lyon, 2010, pp. 188-200.
- [16] Jean-Jacques HOFFMANN, Cécile WETZSTEIN, and Monique MEZE, *Sclérose en plaques évoluée - Prise en charge et soins - Troubles cutanés et SEP (partie 8)*. Paris, 75005, France: Editions J.Lyon, 2010, pp. 157-186.
- [17] Jean-Jacques HOFFMANN, *Sclérose en plaques évoluée - Prise en charge et soins - Troubles cognitifs (partie 10)*. Paris, 75005, France: Editions J.Lyon, 2010, pp. 203-222.
- [18] Jean-Jacques HOFFMANN, Cécile WETZSTEIN, and Monique MEZE, *Sclérose en plaques évoluée - Prise en charge et soins - Fatigue (partie 3)*. Paris, 75005, France: Editions J.Lyon, 2010, pp. 67-78.
- [19] Jean-Jacques HOFFMANN, *Sclérose en plaques évoluée - Prise en charge et soins - Douleur (partie 4)*. Paris, 75005, France: Editions J.Lyon, 2010, pp. 81-93.
- [20] Aude DION. (2016, Feb.) Medipedia - L'encyclopédie des maladies. [En ligne]. <https://fr.medipedia.be/sclerose-en-plaques-zoom/pourquoi-des-echelles-devaluation-de-la-sep> [Accès le : 27 Nov. 2017]
- [21] Richard GONSETTE. Fondation Charcot. [En ligne]. <http://www.fondation-charcot.org/sites/default/files/books/frch5-chapitre-livre-sclerose-en-plaque-charcot.pdf> [Accès le : 19 Nov. 2017]
- [22] Vincent DAMOTTE, Génétique de la sclérose en plaques : hérédité manquante et charge génétique, Sep. 18, 2013, Thèse de doctorat en génétique humaine.
- [23] Agnès FROMONT, Epidémiologie de la sclérose en plaques en France, Nov. 6, 2012, Thèse de doctorat en médecine.
- [24] Darin T. OKUDA and al., "Genotype-Phenotype correlation in multiple sclerosis : HLA genes influence disease severity inferred by HMR spectroscopy and MRI measures," *Brain - A journal of neurology*, vol. 132, pp. 250-259, 2009.
- [25] Alberto ASHERIO and Cassandra L. MUNGER, "Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I : The role of infection," *Annals of neurology*, vol. 61, no. 4, pp. 288-299, Apr. 2007.
- [26] Esther KAHANA Ron MILO, "Multiple sclerosis : Geoepidemiology, genetics and the environment," *Autoimmunity reviews*, no. 9, pp. A387-A394, Nov. 2009.
- [27] Subramiam SRIRAM et al., "Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis," *Annals of neurology*, vol. 46, no. 1, pp. 6-14, July 1999.
- [28] Renaud DU PASQUIER, "Sclérose en plaques et virus : quelles hypothèses retenir à l'heure actuelle ?", *La lettre du neurologue*, vol. XIII, no. 10, pp. 299-300, Nov. 2009.
- [29] Liliane GRANGEOT-KEROS, "Les adjuvants aluminiques : le point en 2016," *Journal de pédiatrie et de puériculture*, vol. 29, pp. 215-235, Aug. 2016.
- [30] Anne TEYSSÉDOU. (2014, Dec.) Le quotidien du médecin. [En ligne]. <http://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2014/12/01/une-augmentation-de-65-de-sep-apres-le-pic-de-vaccination-contre-lhepatite-b-en-1994-717881> [Accès le : 19 Nov. 2017]
- [31] Dominique LE HOUZEC, "Evolution of multiple sclerosis in France since the beginning of hepatitis B vaccination," *Frontiers in autoimmunity*, no. 60, pp. 219-225, Nov. 2014.
- [32] Philippe FAYEMENDY, Jean-Claude DESPORT, Jeremy CORNU, Olivier RAGI, and Pierre JESUS, "Nutrition et sclérose en plaques : le point sur la littérature," *Nutrition clinique et métabolisme*, no. 2684, pp. 1-14, Aug. 2017.

- [33] Paolo RICCIO and Rocco ROSSANO, "Nutrition facts in multiple sclerosis," *American Society for Neurochemistry (ASN)*, pp. 1-20, Jan. 2015.
- [34] Jean-Pierre MASCHI, *Sclérose en plaques et pollution électromagnétique*. Embourg, Belgique: Editions Marco Pietteur - Résurgence, 2014, pp. 311-334.
- [35] Didier LE BAIL, *Et si vous manquiez de vitamine D ?* Donnemarie-Dontilly, 77520, France: Editions Mosaïque-Santé, 2011, pp. 219-225.
- [36] Kassandra L. MUNGER et al., "Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis," *Neurology*, vol. 62, no. 1, pp. 60-65, Jan. 2004.
- [37] Nete Munk NIELSEN et al., "Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis : a population-based case-control study," *Neurology*, vol. 88, no. 1, pp. 44-51, Jan. 2017.
- [38] Charles PIERROT-DESEILLIGNY and Jean-Claude SOUBERBIELE, "Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis," *Therapeutic advances in neurological disorders*, vol. 6, no. 2, pp. 81-116, 2013.
- [39] Laure ESTERLE, Anya ROTHENBUHLER, and Agnès LINGLART, "Rôle de la vitamine D et risques de maladies auto-immunes/cancers," *OCL journal*, vol. 21, no. 3, pp. 1-5, 2014, Article D309.
- [40] Agnès FROMONT, "Tabac et sclérose en plaques," *Le courrier de la SEP*, no. 129, pp. 5-7, Nov. 2011.
- [41] Pierre LABAUGE, *Le point sur la sclérose en plaques - Du diagnostic aux récentes découvertes - Le diagnostic de la SEP*. Issy-les-moulineaux, 92789, France: Editions Vidal, 2008, pp. 61-73.
- [42] Caroline PAPEIX, *La sclérose en plaques - Les nouveaux traitements - Chapitre 6 - Comment pose t'on le diagnostic ?* Paris, 75005, France: Editions Odile Jacob, 2016, pp. 75-86.
- [43] Info radiologie. (2015, July) Imagerie par résonance magnétique - Généralités. [En ligne]. [http://www.info-radiologie.ch/resonance\\_magnetique.php](http://www.info-radiologie.ch/resonance_magnetique.php) [Accès le : 05 Dec. 2016]
- [44] Agnès FROMONT, Grégory COUVREUR, Michel GUIGUET, Christiane CAUDIE, and Thibault MOREAU, "Immunofixation compared to isoelectric focusing in the detection of oligoclonal bands in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients," *Rev Neurol*, vol. 161, no. 12, pp. 1183-1190, 2005.
- [45] Frederik BARKHOF et al., "Comparison of MRI imaging criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis," *Brain (a journal of neurology)*, vol. 120, no. 11, pp. 2059-2069, Nov. 1997.
- [46] Bertrand AUDOIN and Olivier CASEZ, "Sclérose en plaques : l'actualité épidémiologique et diagnostique - Partie 2 "Critères diagnostiques de la sclérose en plaques", " *Neurologies*, vol. 15, no. 144, pp. 18-26, Jan. 2012.
- [47] Les neurologues du groupe Pitié Salpêtrière. (2000, June) Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. [En ligne]. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/neuro/pathoneuro/pathoneuro.pdf> [Accès le : 06 Dec. 2016]
- [48] Christine LEBRUN-FRENAY, *Le point sur la sclérose en plaques - Du diagnostic aux récentes découvertes - Les traitements de la SEP*. Issy-les-moulineaux, 92789, France: Editions Vidal, 2008, pp. 110-123.
- [49] Caroline PAPEIX, *La sclérose en plaques - Les nouveaux traitements - Chapitre 1 - Des premiers symptômes au diagnostic*. Paris, 75005, France: Editions Odile Jacob, 2016, pp. 15-23.
- [50] Vidal. (2016, Nov.) Vidal recos. [En ligne]. [http://www.vidal.fr/recommandations/2712/sclerose\\_en\\_plaques/traitements/](http://www.vidal.fr/recommandations/2712/sclerose_en_plaques/traitements/) [Accès le : 25 Nov. 2016]
- [51] Caroline PAPEIX, *La sclérose en plaques - Les nouveaux traitements - Chapitre 7 - Les traitements*. Paris, 75005, France: Editions Odile Jacob, 2016, pp. 87-110.
- [52] Vidal. (2013, Jan.) Vidal substances. [En ligne]. [http://www.vidal.fr/substances/16607/interferon\\_beta/](http://www.vidal.fr/substances/16607/interferon_beta/) [Accès le : 25 Nov. 2016]
- [53] Olivier HEINZLEF, "Actualité thérapeutique - Acétate de glatiramer," *Act. Méd. Int. Neurologie*, vol. 3, no. 9, pp. 202-203, Nov. 2002.
- [54] HAS. (2002, Nov.) Haute autorité de santé - Commission de la transparence. [En ligne]. <http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031354.pdf> [Accès le : 22 Nov. 2016]
- [55] Vidal. (2013, Jan.) Vidal substances. [En ligne]. <http://www.vidal.fr/substances/6986/mitoxantrone/> [Accès le : 23 Nov. 2016]
- [56] HAS. (2004, Feb.) Haute autorité de santé - Commission de la transparence. [En ligne]. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031530.pdf> [Accès le : 23 Nov. 2016]
- [57] Vidal. (2013, Jan.) Vidal substances. [En ligne]. <http://www.vidal.fr/substances/22892/natalizumab/> [Accès le : 27 Nov. 2016]
- [58] ANSM. (2011, Nov.) Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [En ligne]. [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/cc146aa6461948a2fc03ad5e8a08e863.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cc146aa6461948a2fc03ad5e8a08e863.pdf) [Accès le : 27 Nov. 2016]
- [59] Vidal. (2013, Jan.) Vidal substances. [En ligne]. <http://www.vidal.fr/substances/23437/fingolimod/> [Accès le : 27 Nov. 2016]
- [60] Vidal. (2013, Jan.) Vidal substances. [En ligne]. <http://www.vidal.fr/substances/469/azathioprine/> [Accès le : 27 Nov. 2016]
- [61] Vidal. (2014, June) Vidal substances. [En ligne]. [http://www.vidal.fr/substances/15771/acide\\_mycophenolique/](http://www.vidal.fr/substances/15771/acide_mycophenolique/) [Accès le : 9 Dec. 2016]
- [62] Vidal. (2013, Jan.) Vidal substances. [En ligne]. <http://www.vidal.fr/substances/1145/cyclophosphamide> [Accès le : 10 Dec. 2016]
- [63] Vidal. (2016, Jan.) Vidal médicaments. [En ligne]. [http://www.vidal.fr/Medicament/methotrexate\\_bellon-10852-pharmacodynamie.htm](http://www.vidal.fr/Medicament/methotrexate_bellon-10852-pharmacodynamie.htm) [Accès le : 10 Dec. 2016]
- [64] Vidal. (2016, June) Vidal médicaments. [En ligne]. <http://www.vidal.fr/Medicament/fampyra-109257-pharmacodynamie.htm> [Accès le : 12 Dec. 2016]
- [65] Vidal. (2016, Sep.) Vidal médicaments. [En ligne]. <http://www.vidal.fr/Medicament/tecfidera-139405-pharmacodynamie.htm> [Accès le : 12 Dec. 2016]
- [66] Vidal. (2016, Feb.) Vidal médicaments. [En ligne]. <http://www.vidal.fr/Medicament/aubagio-133438-pharmacodynamie.htm> [Accès le : 12 Dec. 2016]
- [67] Vidal. (2016, Nov.) Vidal médicaments. [En ligne]. [document-rpc.vidal.fr/34/6443026f96b948a2aa2939905f87b634.pdf](http://document-rpc.vidal.fr/34/6443026f96b948a2aa2939905f87b634.pdf) [Accès le : 12 Dec. 2016]
- [68] Jean-Philippe RIVIERE. (2015, Dec.) Vidal. [En ligne].

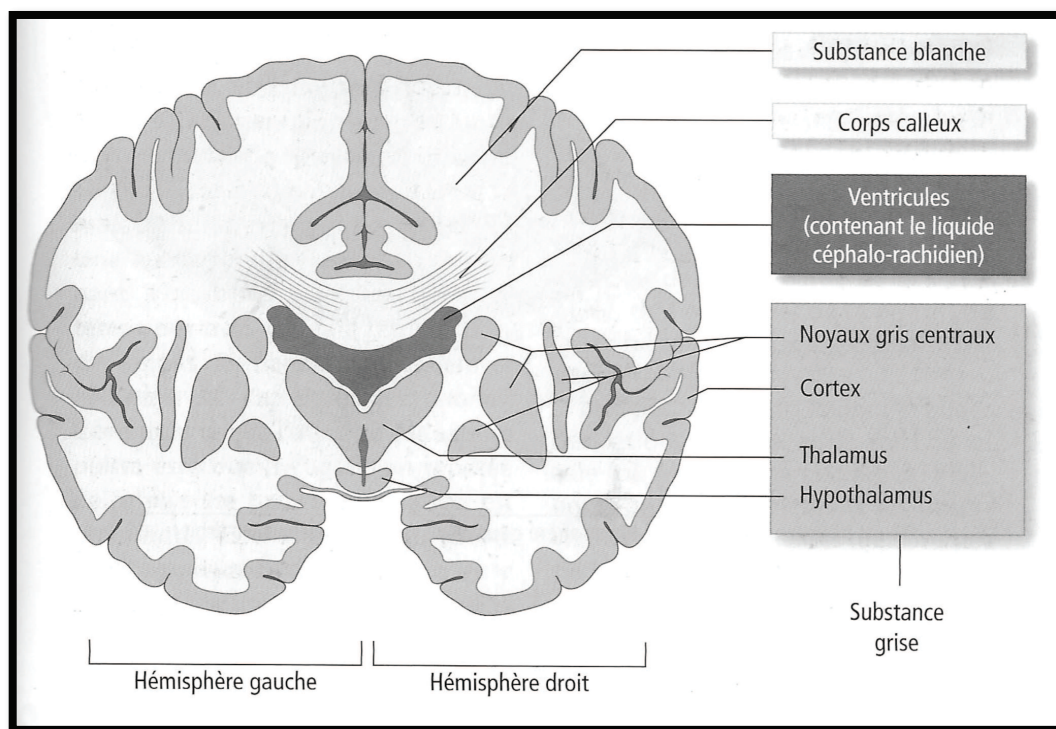
- [http://www.vidal.fr/actualites/18759/commercialisation\\_bloquee\\_de\\_sativex\\_les\\_patients\\_experts\\_sep\\_interpellent\\_marisol\\_touraine/](http://www.vidal.fr/actualites/18759/commercialisation_bloquee_de_sativex_les_patients_experts_sep_interpellent_marisol_touraine/) [Accès le : 25 Nov. 2017]
- [69] Compendium Suisse des médicaments. (2016, Jan.) Compendium.ch by HCI solutions. [En ligne]. <http://www.compendium.ch/mpro/mnr/24719/html/fr> [Accès le : 25 Nov. 2017]
- [70] Cannamedica. Cannamedica luxembourg absl. [En ligne]. <http://www.cannamedica.lu/cannabis> [Accès le : 27 Nov. 2017]
- [71] Sabrina GIACOPPO, Placido BRAMANTI, and Emanuela MAZZON, "Sativex in the managed of multiple sclerosis-related spasticity : an overview of the last decade of clinical evaluation," *Multiple sclerosis and related disorders*, vol. 17, pp. 22-31, Oct. 2017.
- [72] Francesco PATTI and al., "Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity," *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, vol. 87, pp. 944-951, 2016.
- [73] Tilden ETGES et al., "An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany and Switzerland who have been prescribed Sativex (THC:CBD, nabiximols) oromucosal spray," *Therapeutics and clinical risk management*, vol. 12, pp. 1667-1675, Nov. 2016.
- [74] Giorgia Teresa MANISCALCO and al., "THC/CBD oromucosal spray in patients with multiple sclerosis overactive bladder : a pilot prospective study," *Neurological sciences*, Oct. 2017.
- [75] Christine LEBRUN and Patrick VERMERSCH, "Une avancée pour la prise en charge de la spasticité dans la sclérose en plaques," *Revue neurologique*, vol. 171, pp. 327-328, Mar. 2015.
- [76] Jean-Jacques HOFFMANN and Hervé CABANE, *Sclérose en plaques évoluée - Prise en charge et soins - Troubles urinaires dans la SEP (partie 6)*. Paris, 75005, France: Editions J.Lyon, 2010, pp. 111-134.
- [77] Sébastien MONTEL and Jennifer BIAGI, *Sclérose en plaques évoluée - Prise en charge et soins - Troubles sexuels (Partie 12)*. Paris, 75005, France: Editions J.Lyon, 2010, pp. 235-248.
- [78] Creapharma. (2015, Dec.) Creapharma - Vivre mieux plus longtemps. [En ligne]. <http://www.creapharma.ch/phytotherapie.htm> [Accès le : 25 Nov. 2017]
- [79] ANSM. (2012, Apr.) Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé. [En ligne]. [http://www.ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/bdb7871a877feefa68265c7257badd16.pdf](http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bdb7871a877feefa68265c7257badd16.pdf) [Accès le : 25 Nov. 2017]
- [80] Ramaswamy KANNAPPAN, Subash Chandra GUPTA, Ji Hye KIM, Simone REUTER, and Bharat Bhushan AGGARWAL, "Neuroprotection by spice-derived nutraceuticals : you are what you eat!," *Molecular Neurobiology*, vol. 44, no. 2, pp. 142-159, Oct. 2011.
- [81] Jean-Michel MOREL. (2014, Feb.) Wikiphyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne]. <http://www.wikiphyto.org/wiki/Acérola> [Accès le : 08 Oct. 2017]
- [82] Jean-Michel MOREL. (2015, May) Wikiphyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne]. <http://www.wikiphyto.org/wiki/Tilleul> [Accès le : 08 Oct. 2017]
- [83] Behnaz SEDIGHI, Abbas PARDAKHTY, Hoda KAMALI, Kaveh SHAFIEE, and Bahar Naz HASANI, "Effect of Boswellia papyrifera on cognitive impairment in multiple sclerosis," *Iranian journal of neurology*, vol. 13, no. 3, pp. 149-153, 2014.
- [84] Klarissa Hanja STÜRNER, Nina VERSE, Sara YOUSEF, Roland MARTIN, and Mireia SOSPEDRA, "Boswellic acid reduce Th17 differentiation via blockade of IL-1 beta-mediated IRAK1 signaling," *European journal of immunology*, vol. 44, pp. 1200-1212, 2014.
- [85] Jean-Michel MOREL. (2016, Aug.) Wikiphyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne]. [http://www.wikiphyto.org/wiki/Encens\\_indien](http://www.wikiphyto.org/wiki/Encens_indien) [Accès le : 08 Oct. 2017]
- [86] Jean-Michel MOREL. (2016, Nov.) Wikiphyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne]. <http://www.wikiphyto.org/wiki/Canneberge> [Accès le : 09 Oct. 2017]
- [87] Selvaraju SUBASH et al., "Neuroprotective effect of berry fruit on neurodegenerative diseases," *Neural regeneration research*, vol. 9, no. 16, pp. 1557-1566, Aug. 2014.
- [88] Sofija. (2008, May) Multiple sclerosis & life. [En ligne]. <https://sofija.wordpress.com/tag/black-currant/> [Accès le : 09 Oct. 2017]
- [89] Jean-Michel MOREL. (2016, July) Wikiphyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne]. <http://www.wikiphyto.org/wiki/Cassia> [Accès le : 10 Oct. 2017]
- [90] Shan-Shan ZHONG et al., "Effect of cordyceps sinensis on the treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis : a pilot study on mice model," *Chinese medical journal*, vol. 130, no. 19, pp. 2296-2301, Oct. 2017.
- [91] Jean-Michel MOREL. (2016, Aug.) Wikiphyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne]. <http://www.wikiphyto.org/wiki/cordyceps> [Accès le : 11 Oct. 2017]
- [92] Jean-Michel MOREL. (2017, Apr.) Wikiphyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne]. <http://www.wikiphyto.org/wiki/Coquelicot> [Accès le : 10 Oct. 2017]
- [93] Munibah QURESHI, Ebtesam A. AL-SHUHAIMI, Fazli WAHID, and Omer SHEHZAD, "Therapeutic potential of curcumin for multiple sclerosis," *Neurological sciences*, Oct. 2017.
- [94] Shishir SHISHODIA, Gautam SETHI, and Bharat B. AGGARWAL, "Curcuma : getting back to the roots," *Annals of the New York academy of sciences*, vol. 1056, no. 1, pp. 206-217, Nov. 2005.
- [95] Jean-Michel MOREL. (2017, Oct.) Wikiphyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne]. <http://www.wikiphyto.org/wiki/Curcuma> [Accès le : 24 Nov. 2017]
- [96] Jean-Michel MOREL. (2014, Jan.) Wikiphyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne]. <http://www.wikiphyto.org/wiki/Eleuthérocoque> [Accès le : 01 Nov. 2017]
- [97] Abdollah JAFARZADEH, Zahra ARABI, Rayhaneh AHANGAR-PARVIN, Marziyeh MOHAMMADI-KORDKHAYLI, and Maryam NEMAT, "Ginger extract modulates the expression of chemokines CCL20 and CCL22 and their receptors (CCR6 et CCR4) in the central nervous system of mice with experimental autoimmune encephalomyelitis," *Drug research*, vol. 67, no. 11, pp. 632-639, Nov. 2017.
- [98] Abdollah JAFARZADEH et al., "Ginger extract reduces the expression of IL-17 and IL-23 in the sera and central nervous system of EAE mice," *Iranian journal of immunology*, vol. 12, no. 4, pp. 288-301, Dec. 2015.
- [99] Jean-Michel MOREL. (2017, Feb.) Wikiphyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne].

- <http://www.wikiPHYTO.org/wiki/Gingembre> [Accès le : 10 Oct. 2017]
- [100] Susan K. JOHNSON et al., "The effect of Ginkgo biloba on functional measures in multiple sclerosis : a pilot randomized controlled trial," *Explore*, vol. 2, no. 1, pp. 19-24, Jan. 2006.
- [101] Jesus F. LOVERA and al., "Ginkgo biloba for the improvement of cognitive performance in multiple sclerosis : a randomized, placebo-controlled trial," *Multiple sclerosis journal*, vol. 13, no. 3, pp. 376-385, Apr. 2007.
- [102] Eureka santé. (2017, Sep.) Vidal - eureka santé. [En ligne]. <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/ginkgo-biloba.html> [Accès le : 10 Oct. 2017]
- [103] Jean-Michel MOREL. (2017, Oct.) Wikiphyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne]. <http://www.wikiPHYTO.org/wiki/Ginkgo> [Accès le : 15 Oct. 2017]
- [104] Insun HWANG et al., "An acidic polysaccharide of Panax ginseng ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces regulatory T cells," *Immunology letters*, vol. 138, no. 2, pp. 169-178, Aug. 2011.
- [105] So Jin BING et al., "Protective effect of central nervous system by acidic polysaccharide of Panax ginseng in relapse-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis induced SJL/J mice," *The american journal of chinese medicine*, vol. 44, no. 6, pp. 1099-1110, Jan. 2016.
- [106] Min Jung LEE et al., "Korean red ginseng and ginsenoside Rb1/Rg1 alleviate experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing Th1 and Th17 cells and upregulating regulatory T cells," *Molecular neurobiology*, vol. 53, no. 3, pp. 1977-2002, Apr. 2015.
- [107] Masoud ETAMADIFAR et al., "Ginseng in the treatment of fatigue in multiple sclerosis : a randomized, placebo-controlled, double-blind pilot study," *International journal of neuroscience*, vol. 123, no. 7, pp. 480-486, Jan. 2013.
- [108] Jean-Michel MOREL. (2016, Oct.) Wikiphyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne]. <http://www.wikiPHYTO.org/wiki/Ginseng> [Accès le : 10 Oct. 2017]
- [109] Jean-Michel MOREL. (2017, Feb.) Wikiphyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne]. <http://www.wikiPHYTO.org/wiki/Lin> [Accès le : 09 Oct. 2017]
- [110] Jean-Michel MOREL. (2017, Oct.) Wikiphyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne]. <http://www.wikiPHYTO.org/wiki/Harpagophyton> [Accès le : 10 Oct. 2017]
- [111] Soheila RAZEPOUR-FIROUZI et al., "Alteration of delta-6-desaturase (FADS2), secretory phospholipase A2 (sPLA2) enzyme by hot-nature diet with co-supplemented hemp seed, evening primrose oils intervention in multiple sclerosis patients," *Complementary therapies in medicine*, vol. 23, no. 5, pp. 652-657, Oct. 2015.
- [112] Soheila RAZEPOUR-FIROUZI et al., "Activity of liver enzymes in multiple sclerosis patients with hot-nature diet and co-supplemented hemp seed, evening primrose oils intervention," *Complementary therapies in medicine*, vol. 22, no. 6, pp. 986-993, Dec. 2014.
- [113] Soheila RAZEPOUR-FIROUZI et al., "Erythrocyte membrane fatty acids in multiple sclerosis patients and hot nature dietary intervention with co-supplemented hemp seed and evening primrose oils," *African journal of traditional, complementary and alternative medicines*, vol. 10, no. 6, pp. 519-527, Oct. 2013.
- [114] Soheila RAZEPOUR-FIROUZI et al., "Immunomodulatory and therapeutic effects of hot-nature diet and co-supplemented hemp seed, evening primrose oils intervention in multiple sclerosis patients," *Complementary therapies in medicine*, vol. 21, no. 5, pp. 473-480, Oct. 2013.
- [115] Jean-Michel MOREL. (2016, July) Wikiphyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne]. [http://www.wikiPHYTO.org/wiki/Onagre\\_bisannuelle](http://www.wikiPHYTO.org/wiki/Onagre_bisannuelle) [Accès le : 08 Oct. 2017]
- [116] Jean-Michel MOREL. (2016, Dec.) Wikiphyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne]. [http://www.wikiPHYTO.org/wiki/Reine\\_des\\_prés](http://www.wikiPHYTO.org/wiki/Reine_des_prés) [Accès le : 01 Nov. 2017]
- [117] Jean-Michel MOREL. (2013, May) Wikiphyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne]. [http://www.wikiPHYTO.org/wiki/Saule\\_blanc](http://www.wikiPHYTO.org/wiki/Saule_blanc) [Accès le : 15 Oct. 2017]
- [118] Jean-Michel MOREL. (2017, Nov.) Wikiphyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne]. <http://www.wikiPHYTO.org/wiki/Shii-Také> [Accès le : 26 Nov. 2017]
- [119] Buletsa BA and al., "The prevalence, structure and clinical problems of multiple sclerosis in the Transcarpathian area based on epidemiological study data," *Likars'ka sprava journal*, vol. 163, no. 5, 1996.
- [120] Giselle PENTON-ROL and al., "C-phycocyanin ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces regulatory T cells," *International Immunopharmacology*, vol. 11, no. 1, pp. 29-38, Jan. 2011.
- [121] Giselle PENTON-ROL and al., "Comparative Neurodegenerative effects of C-phycocyanin and IFN-beta in a model of multiple sclerosis in mice," *Journal of neuroimmune pharmacology*, vol. 11, no. 1, pp. 153-167, Mar. 2016.
- [122] Jean-Michel MOREL. (2017, Apr.) Wikiphyto - L'encyclopédie de la phytothérapie. [En ligne]. <http://www.wikiPHYTO.org/wiki/Spiruline> [Accès le : 17 Oct. 2017]
- [123] Fédération Française d'aromathérapie. Formation aromathérapie. [En ligne]. <http://www.formationaromatherapie.com/aromatherapie/> [Accès le : 01 Oct. 2017]
- [124] Fédération Française d'aromathérapie. Formation aromathérapie. [En ligne]. <http://www.formationaromatherapie.com/huiles-essentielles/> [Accès le : 01 Oct. 2017]
- [125] Réseau social carenity. (2014, Aug.) Carenity - Ensemble plus forts face à la maladie. [En ligne]. <https://www.carenity.com/forum/sclerose-en-plaques/la-sclerose-en-plaques-au-quotidien/huile-essentielle-de-ciste-32133> [Accès le : 27 Nov. 2017]
- [126] Aroma Zone. Aroma-zone - Expert naturel en soins et beauté. [En ligne]. [https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-epinette-noire-aroma-zone?page=library#propriétés\\_uses](https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-epinette-noire-aroma-zone?page=library#propriétés_uses) [Accès le : 03 Oct. 2017]
- [127] Philippe GOEB and Didier PESONI, *Huiles essentielles - Guide d'utilisation 4ème édition*. Issy-les-Moulineaux, 92130, France: Edition ravintsara, 2014.
- [128] Compagnie des sens. Compagnie des sens. [En ligne]. <https://www.compagnie-des-sens.fr/huile-essentielle-thym-a-thujanol/> [Accès le : 12 Oct. 2017]

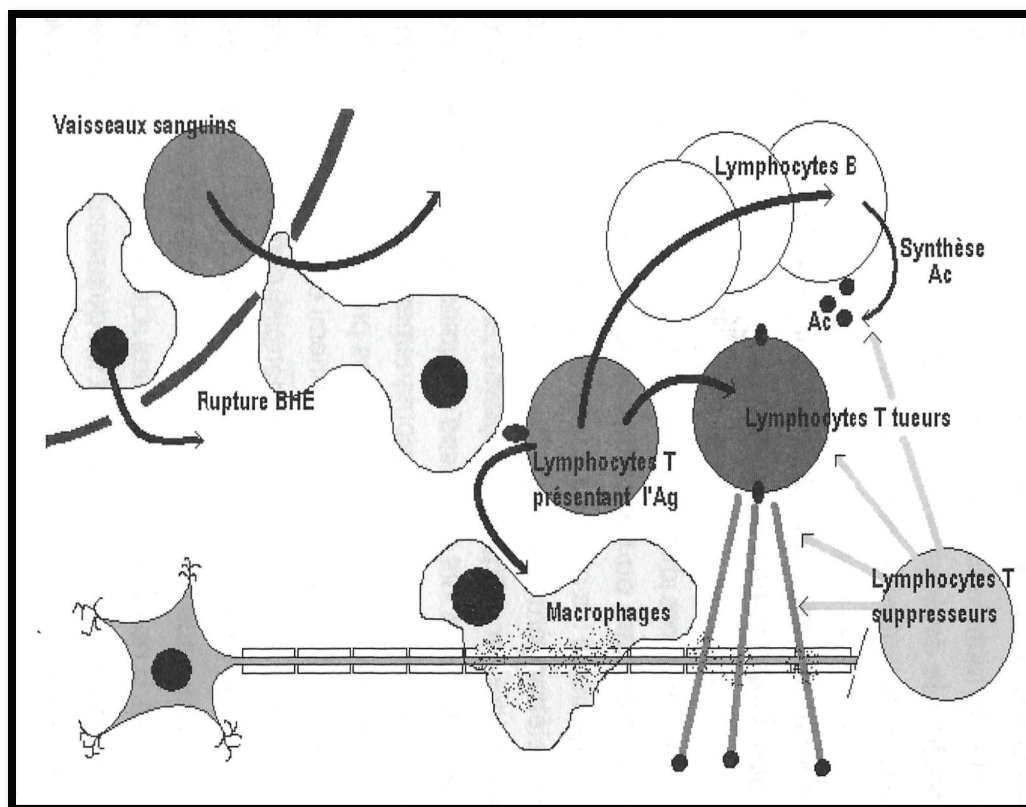
- [129] Thais B. ALBERTI et al., "Essential oil from *Pterodon emarginatus* seeds ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by modulating Th1/Treg cell balance," *Journal of ethnopharmacology*, vol. 155, no. 1, pp. 485-494, Aug. 2014.
- [130] Lisa ESMONDE and Andrew F. LONG, "Complementary therapy use by persons with multiple sclerosis : benefits and research priorities," *Complementary therapies in clinical practice*, vol. 14, no. 3, pp. 176-184, Aug. 2008.
- [131] Claire GILLMAN, *La bible des médecines naturelles*. Paris, 75005, France: Guy Trédaniel éditeur, 2016, pp. 18-134.
- [132] Bertrand GRAZ, *Les médecines complémentaires - Chapitre 1 - Les autres médecines*. Lausanne, Suisse: Presses polytechniques et universitaires romandes, 2012, pp. 13-40.
- [133] Gyorgy PETROVICS and Alena ONDREJ[KOVICOVA], "Multiple sclerosis in an acupuncture practice," *Neuro endocrinology letters*, vol. 38, no. 2, pp. 87-90, May 2017.
- [134] Maria BEGONA CRIADO, Maria JOAO SANTOS, Jorge MACHADO, Arminda Manuela GONCALVES, and Henry JOHANNES GRETEN, "Effects of acupuncture on gait of patients with multiple sclerosis," *Journal of alternative and complementary medicine*, vol. 23, no. 11, pp. 852-857, Nov. 2017.
- [135] Jason Jishun HAO et al., "Treatment of multiple sclerosis with chinese scalp acupuncture," *Global advances in health and medicine*, vol. 2, no. 1, pp. 8-13, Jan. 2013.
- [136] Janina M. BURSCHKA, Philipp M. KEUNE, Ulrich HOFSTADT-VAN OY, Patrick OSCHMANN, and Peter KUHN, "Mindfulness-based interventions in multiple sclerosis : beneficial effects of Tai Chi on balance, coordination, fatigue and depression," *BMC neurology*, vol. 14, no. 1, p. 165, Aug. 2014.
- [137] Liye ZOU et al., "Tai Chi for health benefits in patients with multiple sclerosis : a systematic review," *Plos one*, vol. 12, no. 2, Feb. 2017.
- [138] Lynne SHINTO et al., "A randomized pilot study of naturopathic medicine in multiple sclerosis," *The journal of alternative and complementary medicine*, vol. 14, no. 5, pp. 489-496, June 2008.
- [139] Extrait du magazine "VIVRE" Volume 7 numéro 5. Jardin de vie. [En ligne]. [www.jardindevie.com/ressources/sante-globale/91-la-sclerose-en-plaques-apporter-plus-de-duceur-dans-sa-vie](http://www.jardindevie.com/ressources/sante-globale/91-la-sclerose-en-plaques-apporter-plus-de-duceur-dans-sa-vie) [Accès le : 19 Oct. 2017]
- [140] Olivier ANNE, "Les applications de l'hypnose médicale dans la sclérose en plaques," *Le courrier de la SEP*, no. 145, pp. 11-15, Nov. 2015.
- [141] Mozghan SOHEILI, Fatemeh NAZARI, Vahid SHAYGANNEJAD, and Mahboobeh VALIANI, "A comparison the effects reflexology and relaxation on the psychological symptoms in women with multiple sclerosis," *Journal of education and health promotion*, vol. 6, no. 11, Apr. 2017.
- [142] Patrick VERMERSCH and Hélène ZEPHIR, "Medecine non conventionnelle et sclérose en plaques," *Revue neurologique*, vol. 164, pp. 7-13, Mar. 2008.
- [143] Patiente atteinte de SEP. One StEPs - Devenez votre propre coach. [En ligne]. <https://www.one-steps.fr/temoignage/valerie/> [Accès le : 15 Nov. 2017]
- [144] Nathalie BRISEBOIS. Diva yoga - Des solutions de yoga pour la femme d'aujourd'hui. [En ligne]. <http://www.diva-yoga.com/temoignage-sclerose-plaques.html> [Accès le : 15 Nov. 2017]
- [145] Ali HASANPOUR-DEHKORDI, Nahid JIVAD, and Kamal SOLATI, "Effects of yoga on physiological indices, anxiety and social functioning in multiple sclerosis patients : a randomized trial," *Journal of clinical and diagnostic research*, vol. 10, no. 6, pp. VC01-VC05, June 2016.
- [146] Marie-Céline JACQUIER. Futura santé. [En ligne]. <http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-cryotherapie-15965/> [Accès le : 25 Oct. 2017]
- [147] Roland SULTANA, Philippe BARDOT, and Christine LEBRUN, "Cryothérapie et sclérose en plaques - Les modalités pratiques," *Neurologies*, vol. 18, no. 177, pp. 108-112, Apr. 2015.
- [148] Nissa LEE. (2016, Mar.) Overblog. [En ligne]. <http://www.initiativecitoyenne.be/2016/04/comment-j-ai-gueri-de-ma-sclerose-en-plaques-par-les-plantes-et-par-l-alimentation.html> [Accès le : 01 Oct. 2017]
- [149] Rachel MECKERT ANDRE, L'huile d'onagre : caractère, historique, applications thérapeutiques, July 1995, Thèse de doctorat en pharmacie.
- [150] Sushrut JANGI and al., "Alteration of the human gut microbiome in multiple sclerosis," *Nature communications*, vol. 7, no. 12015, pp. 1-11, June 2016.
- [151] Société canadienne du cancer. [www.cancer.ca](http://www.cancer.ca). [En ligne]. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/brain-spinal-childhood/childhood-brain-and-spinal-tumours/the-brain-and-spinal-cord/?region=sk&p=1> [Accès le : 27 Nov. 2017]
- [152] Matthieu SIMON. (2009, Jan.) Cours-pharmacie.com. [En ligne]. <http://www.cours-pharmacie.com/physiologie/systeme-nerveux.html> [Accès le : 27 Nov. 2017]
- [153] Renaud BLERVAQUE. (2014, Nov.) Biorigami. [En ligne]. <http://www.biorigami.com/?tag=cmh> [Accès le : 27 Nov. 2017]
- [154] jeanlouis.migot sur overblog. (2012, Jan.) Overblog - Plateforme européenne de blog. [En ligne]. <http://www.chimieorganique.jeanlouis.migot.over-blog.com/article-11-la-curcumine-96146945.html> [Accès le : 27 Nov. 2017]
- [155] Emilie COSTE, Trente sept plantes chinoises (Magnoliidae, Ranunculidae, Asteridae) : Caractère botanique, étude pharmacologique et intérêt thérapeutique, Jan. 15, 2015, Thèse de doctorat en pharmacie.
- [156] Contributeurs à Wikipédia. (2017, Nov.) Wikipédia - L'encyclopédie libre. [En ligne]. [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Salicylate\\_de\\_méthyle&oldid=142398558](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Salicylate_de_méthyle&oldid=142398558) [Accès le : 27 Nov. 2017]
- [157] Contributeurs à Wikipédia. (2015, Feb.) Wikipédia - L'encyclopédie libre. [En ligne]. <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bilobalide&oldid=112242023> [Accès le : 27 Nov. 2017]
- [158] Contributeurs à Wikipedia. (25, Sep.) Wikipédia - L'encyclopédie libre. [En ligne]. <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ginkgolide&oldid=140938834> [Accès le : 27 Nov. 2017]
- [159] Nicolas GOURET, Véronique DUBRUQUE Basma AMMOR. TPE sur le chewing-gum. [En ligne]. <http://www.tpe-chewing-gum-basma-veronique-nicolas.e-monsite.com/pages/la-composition-du-chewing-gum-ses-proprietes-chimiques-et-notre-experience.html> [Accès le : 27 Nov. 2017]

## ANNEXES

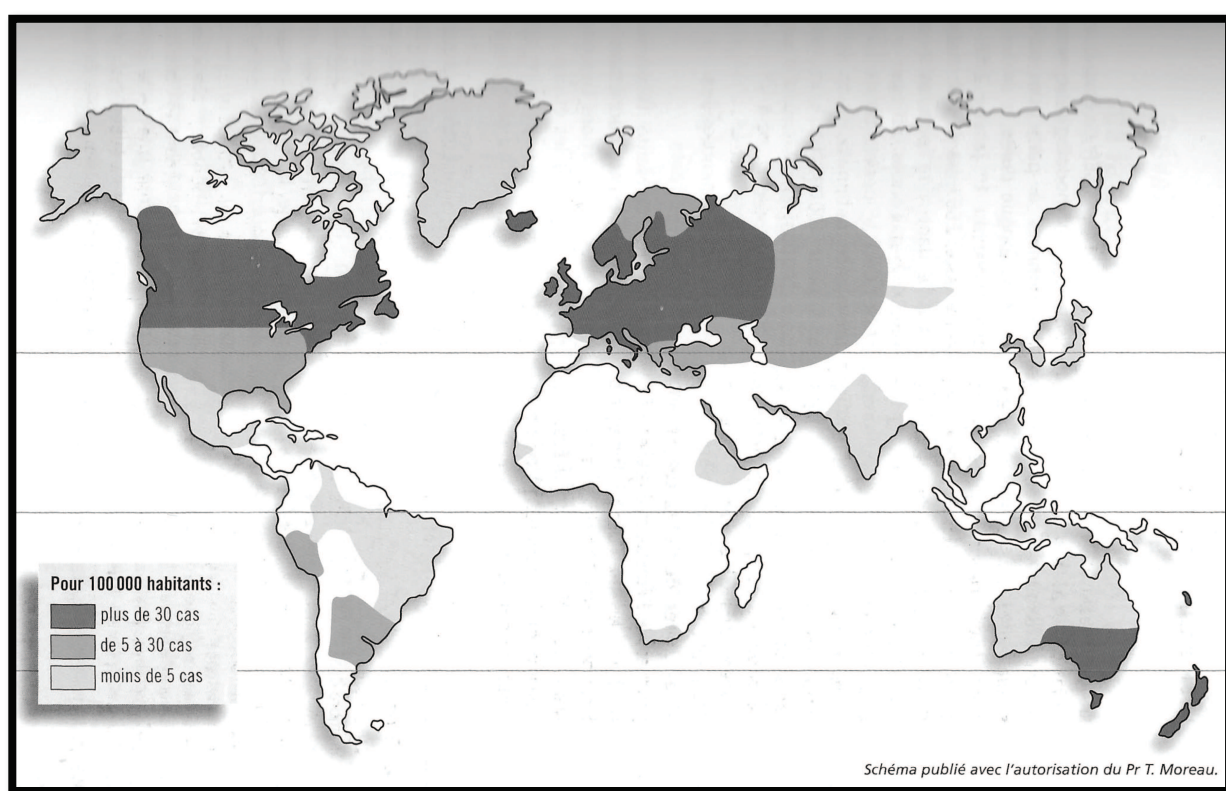
Annexe 1 : Schéma d'une coupe frontale du cerveau [10]



Annexe 2 : Le phénomène inflammatoire après passage des éléments blancs hors des vaisseaux sanguins [9]



Annexe 3 : Carte des zones de prévalence [4]



Annexe 4 : Les critères de Mc Donald révisés en 2010 [46]

Présentations cliniques	Données supplémentaires afin de poser le diagnostic de SEP
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion <b>ET</b> un antécédent caractéristique de SEP (sémiologie, évolution)	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion	La dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre ≥ 1 lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire
1 poussée avec des signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions	La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non <b>OU</b> la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés) - ou si le patient présente une nouvelle poussée
1 poussée avec des signes cliniques objectifs d'une lésion (SCI)	La dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre ≥ 1 lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non <b>OU</b> la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés) - ou si le patient présente une nouvelle poussée
Aggravation progressive de symptômes neurologiques évocateurs de SEP (primaire progressive)	Présence d'une aggravation de la maladie sur un an (de manière rétrospective ou dans le cadre d'un suivi) <b>ET</b> deux des trois critères suivants : - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau encéphalique (≥1 lésion T2 dans au moins 1 région caractéristique de la SEP (périventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle) - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau médullaire (≥ 2 lésions T2 médullaires) - Mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (présence d'une augmentation de l'index IgG et/ou de bandes oligoclonales)
*si le patient présente une symptomatologie médullaire ou du tronc cérébral, la(les) lésion(s) symptomatique(s) n'est (ne sont) pas prise(s) en compte dans ce calcul	

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté,  
des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes  
condisciples :*

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*