Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Réunion de consensus – 23 octobre 2025

La prise en charge de la Sclérose en Plaques

Rapport du jury
Texte complet (version longue)

Promoteur

Monsieur F. VANDENBROUCKE, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président : G. HANS
Secrétaire : H. BEYERS
Membres : M. BAUVAL, G. BEUKEN, A. BOURDA, E. BRUNEL, T. CHRISTIAENS, S.-E. DE MESMAEKER, T. DE RIJDT, J. DE SMEDT, V. DE VLEESSCHAUWER, P. DIELEMAN, L. DIRIX, P. DRIELSMA, T. DUJARDIN, A. DUPONT, N. ECHEMENT, L. HERRY, C. HUYGHEBAERT, A. KANFAOUI, E. LACANTE, S. MARIEN, J. MEEUS, F. MOERMAN, J. NORTIER, J. PEN, C. POLITIS, R. RADERMECKER, A. ROBBERECHTS, J. SAEVELS, A. SMITS, J. STOKX, S. TURIN, K. VALGAEREN, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, S. VASSEUR.

Comité d'organisation

Président : G. HANS
Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)
Experts : B. DUBOIS, V. VAN PESCH
Représentants du groupe bibliographique : A. BAITAR, B. BOSIER, G. FARON, J.-M. MALOTEAUX, N. MORTIER
Représentants du jury : S. EL SANKARI, I. LEUNCKENS
Membres du CEM : P. DIELEMAN, C. VAN HAECHT
INAMI : L. GRYPDONCK

Groupe bibliographique

BCFI/CBIP (orateurs lors de la réunion de consensus : A. BAITAR, B. BOSIER, N. MORTIER)

Experts (orateurs)

M. CAMBRON, L. DELLA FAILLE, D. DIVE, P. DRIELSMA, P. EELEN, G. LAUREYS, L. MARCHAL, C. SINDIC, P. VAN ASCH, M. VAN DE CASTEELE

Préparation pratique

H. BEYERS, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable : P. FACON, INAMI, avenue Galilée 5/01, 1210 Bruxelles

Réunion de consensus

23 octobre 2025

La prise en charge de la Sclérose en Plaques

Rapport du jury
Texte complet (version longue)

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par CBIP), les textes des experts, le rapport du jury et les vidéos peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be : Thèmes – Qualité des soins – Qualité des soins Médicaments - Réunions de consensus).
Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, avenue Galilée 5/01 à 1210 Bruxelles (e-mail : consensus@riziv-inami.fgov.be).

Composition du jury

Représentants des médecins

- Thomas de Cartier (médecin généraliste)
- Soraya El Sankari (neurologue) Vice-présidente
- Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
- Annick Mélin (neurologue)
- Bram Spinnewijn (médecin généraliste)
- Cindy Van Humbeeck (neurologue)

Représentants des organismes assureurs

- Pieter-Jan Claus
- Raphaël Pagé

Représentants des pharmaciens

- Anneleen Robberechts
- Charlotte Verrue

Représentants d'autres professionnels de la santé

- Gaëtane Landenne (infirmière)
- Gaëlle Vertriest (kinésithérapeute)

Représentants du public ou des associations de patients

- Hinde Sebti
- Deborah Seys

Soutien logistique durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

Table des matières

LISTE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES **1**

INTRODUCTION **4**

i.1. Méthodologie de la réunion de consensus 5
i.2. GRADE 6
i.3. Aperçu des questions 7
i.4. Définitions 9
i.4.1. Définitions générales *9*
i.4.2. Définitions spécifiques *10*
i.5. Aperçu des spécialités 11
i.6. Remarques préliminaires du jury 12
i.7. Réflexions critiques du groupe bibliographique (voir également étude de la littérature : résumé (Anglais)) 13
i.7.1. Rationale *13*
i.7.2. Guidelines *13*
i.7.3. Role of primary care *13*
i.7.4. Treatment of MS relapses *14*
i.7.5. Safety concerns of DMT *14*
i.7.6. "Invisible" symptoms of MS *15*
i.7.7. Managing MS across the life course *16*
i.7.8. Lifestyle, Exercise, and Rehabilitation *16*
i.7.9. Conclusion *17*
i.8. Chiffres sur l'usage des médicaments dans la sclérose en plaques (Van de Casteele 2025) *(texte complet voir Brochure des orateurs) (voir également la vidéo)* 18

CONCLUSIONS **25**

Partie 1. Introduction générale SEP 26
1.1. Que dit l'étude de la littérature ? *27*
1.2. Avis de l'expert (Sindic 2025) (texte complet voir Brochure des orateurs) (voir également la vidéo) .. *27*
1.2.1. Les principales caractéristiques pathologiques et phénotypiques de la SEP 27
1.2.1.1. La physiopathologie de la SEP 27
1.2.1.1.1. Un dérèglement global du système immunitaire 27
1.2.1.1.2. Une maladie inflammatoire du système nerveux central 28
1.2.1.1.3. Une maladie neurodégénérative provoquée par les inflammations focales avec répercussion à distance de celles-ci 29
1.2.1.1.4. Epidémiologie de la SEP 29
1.2.1.1.5. Les présentations cliniques (phénotypiques) de la SEP 30
1.2.1.1.6. Symptômes initiaux suggestifs de SEP à faire valider par un neurologue 32
1.2.2. Les traitements pharmacologiques spécifiques actuels de la SEP 33
1.2.2.1. Traitement des poussées 33
1.2.2.2. Les traitements immunomodulateurs spécifiques de la SEP 34
1.2.2.3. Les médicaments non spécifiques de la SEP, pertinents dans les traitements symptomatiques 34
1.3. Conclusion du jury *35*
1.3.1. Quelles sont les principales caractéristiques pathologiques/phénotypiques de la SEP ? 35
1.3.1.1. Quelle est la physiopathologie de la SEP ? 35
1.3.1.2. Quelles sont les présentations cliniques qui peuvent être suspectes de SEP et celles qui ne le sont pas ? 37
1.3.1.3. Quand faut-il consulter un neurologue ? 38
1.3.2. Quels sont les traitements pharmacologiques spécifiques actuels de la SEP ? 38
1.3.3. Quels sont les médicaments non spécifiques de la SEP qui sont pertinents dans le traitement de la SEP ? .. 39
Partie 2. Suivi du traitement de 1re ligne 41
2.1. Que dit l'étude de la littérature ? (voir également la vidéo) *42*

2.1.1. Summary and comparisons of recommendations from guidelines 42
2.1.1.1. Role of primary care in MS 42
2.1.1.2. Recognizing and Managing MS Exacerbations in primary care 43
2.1.1.3. Common side effects of MS drugs 45
2.1.1.4. Vaccination Considerations with MS Treatment 47
2.1.2. Additional safety information from other sources 53
2.2. Avis de l'expert (Dive 2025) (texte complet voir Brochure des orateurs) (voir également la vidéo)..... 69
2.2.1. Introduction – un peu d'histoire 69
2.2.2. Comment les médecins généralistes peuvent-ils suivre le traitement de la SEP ? 70
2.2.2.1. Que peuvent faire les médecins généralistes eux-mêmes dans le suivi et le traitement de la SEP ? 70
2.2.2.2. Quand est-il nécessaire de demander conseil ou de s'adresser à un spécialiste ? 71
2.2.2.3. Comment reconnaître les exacerbations (poussées) de la SEP et quelles sont les mesures à prendre dans ce cas ? 73
2.2.3. Comment les médicaments contre la SEP affectent-ils la numération sanguine et quand un résultat est-il anormal ? 74
2.2.4. Quelles sont les implications des médicaments contre la SEP en matière de vaccinations ? 77
2.2.5. Quels sont les effets indésirables les plus courants des médicaments contre la SEP, à court et à long terme ? 78
2.3. Conclusion du jury 80
2.3.1. Comment les médecins généralistes peuvent-ils suivre le traitement de la SEP ? 80
2.3.1.1. Que peuvent faire les médecins généralistes eux-mêmes dans le suivi et le traitement de la SEP ? 80
2.3.1.2. Quand est-il nécessaire de demander conseil ou de s'adresser à un spécialiste ? 80
2.3.1.3. Comment reconnaître les exacerbations (poussées) de la SEP et quelles sont les mesures à prendre dans ce cas ? 81
2.3.2. Comment les médicaments contre la SEP affectent-ils la numération sanguine et quand un résultat est-il anormal ? 81
2.3.3. Quelles sont les implications des médicaments contre la SEP en matière de vaccinations ? 84
2.3.4. Quels sont les effets indésirables les plus courants des médicaments contre la SEP, à court et à long terme ? 87
Partie 3. Symptômes « invisibles » 91
3.1. Que dit l'étude de la littérature ? (voir également la vidéo) 92
3.1.1. Summary and comparisons of recommendations from guidelines 92
3.1.1.1. Managing bladder, bowel, pain, and fatigue symptoms of MS in primary care 92
3.1.1.1.1. General information 92
German AWMF 2024 (strong consensus) also recommends that MS sufferers are informed early on about the support available through self-help services. 92
3.1.1.1.2. Bladder dysfunction 92
3.1.1.1.3. Bowel dysfunction 99
3.1.1.1.4. Pain 100
3.1.1.1.5. Fatigue 101
*3.2. Avis de l'expert (Cambron 2025) (**traduction** : texte original voir Brochure orateurs) (voir également la vidéo) 104*
3.2.1. Comment gérer ces symptômes « invisibles » qui ne sont bien souvent pas signalés spontanément par les patients, tels que les troubles urinaires et gastro-intestinaux, la douleur et la fatigue ? 104
3.2.1.1. Symptômes invisibles de la sclérose en plaques : fréquents et invalidants 104
3.2.1.2. Traitement des troubles urinaires 105
3.2.1.3. Traitement des troubles gastro-intestinaux 105
3.2.1.4. Traitement de la douleur 106
3.2.1.5. Traitement des troubles liés à la fatigue 107
3.2.1.6. Traitement d'autres symptômes invisibles 108
3.2.2. Comment optimiser l'interaction/la collaboration entre le médecin généraliste et le spécialiste à cet égard (identification et prise en charge de ces symptômes) ? 109
3.2.2.1. Unité de soins pour la SEP 109

3.2.2.2. Le rôle central de l'ISSEP ... 110
3.2.2.3. Le rôle du médecin généraliste en cas de troubles urinaires ... 111
3.2.2.4. Le rôle du médecin généraliste en cas de troubles gastro-intestinaux ... 111
3.2.2.5. Le rôle du médecin généraliste en cas de douleur ... 112
3.2.2.6. Le rôle du médecin généraliste en cas de fatigue ... 112
3.2.3. Conclusion ... 113
3.3. Conclusion du jury ... 113
3.3.1. Comment prendre en charge ces symptômes qui ne sont souvent pas signalés spontanément par les patients, tels que les symptômes vésicaux et intestinaux, la douleur et la fatigue ? ... 113
3.3.1.1. Pour les troubles vésicaux ... 114
3.3.1.2. Pour les troubles intestinaux ... 115
3.3.1.3. Pour la douleur ... 116
3.3.1.4. Pour la fatigue ... 116
3.3.2. Comment optimiser l'interaction/la coopération entre le médecin généraliste et le spécialiste à cet égard (identification et prise en charge de ces symptômes) ? ... 116
Partie 4. Groupes cibles particuliers ... 117
4.1. Que dit l'étude de la littérature ? (voir également la vidéo) ... 118
4.1.1. Summary and comparisons of recommendations from guidelines ... 118
4.1.1.1. Managing MS across the life course: focus on specific patient groups ... 118
4.1.1.1.1. Managing MS in children and adolescents ... 118
4.1.1.1.2. MS and family planning ... 118
4.1.1.1.3. Employment and Work Disability Considerations ... 122
4.1.1.1.4. Managing MS in Older Adults / Cardiovascular comorbidities ... 122
*4.2. Avis de l'expert (della Faille 2025) (**traduction** : texte original voir Brochure orateurs) (voir également la vidéo) ... 123*
4.2.1. Introduction ... 123
4.2.2. Points d'attention chez les enfants et adolescents atteints de SEP ... 123
4.2.2.1. Présentation clinique ... 123
4.2.2.2. Impact cognitif, psychosocial et scolaire ... 123
4.2.2.3. Traitement et suivi ... 124
4.2.2.3.1. Traitement d'une poussée ... 124
4.2.2.3.2. Traitement immunomodulateur ... 124
4.2.2.3.2.1. Traitements de première ligne ... 124
4.2.2.3.2.2. Traitements de la SEP pédiatrique hautement active ... 124
4.2.2.3.3. Accompagnement holistique ... 124
4.2.3. SEP et désir de grossesse ... 124
4.2.3.1. Planification préconceptionnelle ... 124
4.2.3.2. Impact de la grossesse sur l'évolution de la maladie ... 125
4.2.3.3. Sécurité des DMT pendant la grossesse et l'allaitement ... 125
4.2.3.4. Traitements de fertilité ... 126
4.2.4. Points d'attention chez les personnes âgées atteintes de SEP ... 126
4.2.4.1. Diagnostic et diagnostic différentiel ... 126
4.2.4.2. Comorbidités et polypharmacie ... 126
4.2.4.3. Traitement ... 126
4.2.4.3.1. Démarrage d'une DMT ... 126
4.2.4.3.2. Arrêt d'une DMT ... 127
4.2.4.4. Réadaptation ... 129
4.2.4.5. Planification anticipée des soins ... 129
4.2.5. SEP et comorbidités (cardiovasculaires) ... 129
4.2.5.1. Prévalence et interaction ... 129
4.2.5.2. Traitement et suivi ... 129
4.2.5.3. Approche pluridisciplinaire ... 129
4.2.6. Emploi et incapacité de travail chez les PaSEP ... 129
4.2.6.1. Impact de la SEP sur le travail ... 129
4.2.6.2. Soutien et ajustements ... 130

4.3. Conclusion du jury *130*
4.3.1. Considérations concernant les enfants et les adolescents atteints de SEP 130
4.3.1.1. Traitement des poussées 130
4.3.1.2. Traitement immunomodulateur 131
4.3.2. Principes généraux de prise en charge de la SEP chez les personnes ayant un désir actif d'avoir des enfants 131
4.3.2.1. Considérations générales sur la grossesse 131
4.3.2.2. Gestion des traitements spécifiques à la SEP avant et pendant la grossesse 132
4.3.2.3. Allaitement 132
4.3.2.4. Vaccinations 132
4.3.3. Considérations concernant les personnes âgées atteintes de SEP et les PaSEP avec comorbidités cardiovasculaires 133
4.3.4. Considérations relatives à l'emploi et à l'invalidité 133
Partie 5. Importance de l'approche non médicamenteuse 135
5.1. Que dit l'étude de la littérature ? (voir également la vidéo) *136*
5.1.1. Summary and comparisons of recommendations from guidelines 136
5.1.1.1. The Role of Lifestyle, Exercise, and Rehabilitation in MS Care 136
5.1.1.1.1. Exercise 136
5.1.1.1.2. Nutrition 137
5.1.1.1.3. Other lifestyle factors 138
5.1.1.1.4. Rehabilitation 138
*5.2. Avis de l'expert (Van Asch 2025) (**traduction** : texte original voir Brochure orateurs) (voir également la vidéo)* *141*
5.2.1. Introduction 141
5.2.2. Quelle est l'importance des mesures en matière de mode de vie dans la SEP ? 141
5.2.2.1. Tabagisme et SEP 141
5.2.2.2. Thérapie par l'exercice et activité physique 142
5.2.2.3. Alimentation et poids 142
5.2.2.4. Facteurs psychosociaux 142
5.2.2.5. Recommandations 142
5.2.3. Quel rôle jouent l'exercice physique et le sport dans le traitement de la SEP ? 143
5.2.4. Quel est le rôle de la réadaptation dans le traitement de la SEP, y compris celui du kinésithérapeute et du médecin spécialiste en médecine physique et en réadaptation ? 144
5.2.4.1. Rôle de la réadaptation dans le traitement de la SEP 144
5.2.4.2. Le rôle du kinésithérapeute 145
5.2.4.3. Le rôle du médecin spécialiste en médecine physique et réadaptation 146
5.2.5. Réflexions générales 146
5.3. Conclusion du jury *147*
5.3.1. Quelle est l'importance des mesures relatives au mode de vie dans le traitement de la SEP ? 147
5.3.2. Quel est le rôle de l'exercice et du sport dans le traitement de la SEP ? 148
5.3.3. Quel est le rôle de la réadaptation dans le traitement de la SEP, y compris le rôle du kinésithérapeute et du médecin spécialiste en médecine physique et en réadaptation ? 148
Partie 6. Organisation des soins pour la SEP 151
6.1. Que dit l'étude de la littérature ? *152*
6.2. Avis des experts (voir également la vidéo) *152*
6.2.1. Laureys (Laureys 2025) *(texte complet voir Brochure des orateurs)* 152
6.3. Conclusion du jury *159*
6.3.1. Résumé de la présentation de l'expert 159
6.3.2. Résumé du débat 160
6.3.3. Recommandations du jury 160

CONCLUSION GÉNÉRALE 162

BIBLIOGRAPHIE 169

Liste des abréviations utilisées

ADA	Anticorps anti-médicaments (Anti-drug antibodies)
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BCPR	Protéine de résistance au cancer du sein (Breast cancer resistance protein)
BHE	Barrière hémato-encéphalique
BNF	British National Formulary
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
BSGMS	Groupe Belge d'Étude pour la SEP (GBESP) (Belgian Study Group for MS)
CBT	Thérapie cognitivo-comportementale (Cognitive behavioral therapy)
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CIF	Classification Internationale du Fonctionnement, du Handicap et de la Santé
CIS	Syndrome cliniquement isolé (Clinically isolated syndrome)
CMV	Cytomégalovirus
CV	Cardiovasculaire
DDD	Defined Daily Dose
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DLCO	Capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone
DMF	Fumarate de diméthyle (Dimethyl fumarate)
DMT	Disease-modifying treatment/therapy
DTP	Diphtérie, tétanos et poliomyélite
EBM	Médecine factuelle (Evidence-Based Medecine)
EBV	Virus d'Epstein-Barr
ECG	Électrocardiogramme
EDSS	Expanded disability status scale
eGFR	Estimation du débit de filtration glomérulaire (Estimated glomerular filtration rate)
EMA	European Medicines Agency
EMSP	European Multiple Sclerosis Platform
EPS	Échantillon Permanent / Permanente Steekproef
FDM	Fumarate de diméthyle
FEV1	Volume expiratoire forcé à la première seconde (VEMS) (Forced Expiratory Volume in 1 second)
FMS	Federatie Medisch Specialisten
g	Gramme
GA	Acétate de glatiramère (glatiramer acetate)
GCN	Neuronopathie cellulaire granulaire (Granular cellular neuropathy)
GFR	Glomerular filtration rate (Débit de filtration glomérulaire (DFG))
GP	Médecin généraliste (General practitioner)
HAS	Haute Autorité de Santé
HBSAg	Antigène de surface de l'hépatite B (Hepatitis B surface antigen)
HBV	Virus de l'hépatite B (Hepatitis B virus)

HIV	Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Human immunodeficiency virus)
HPV	Papillomavirus humain (Human papillomavirus)
HSV	Virus de l'herpès simplex (Herpes simplex virus)
HTA	Hypertension artérielle
IC	Intervalle de confiance
IFN	Interféron
Ig	Immunoglobuline
IGRA	Test de libération d'interféron gamma (Interferon-gamma release assay)
IMSS	Impact of Multiple Sclerosis Symptoms
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
INR	Rapport international normalisé (International normalized ratio)
IPSO	Convention de collaboration interprofessionnelle (Interprofessionele Samenwerkingsovereenkomst)
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRT	Traitement de reconstitution immunitaire (Immune reconstitution therapy)
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
ISSEP	Infirmière spécialisée en sclérose en plaques
IU	International unit
IV	Intraveineux
IVF	Fécondation in vitro (In Vitro Fertilization)
JCV	John Cunningham virus
kg	Kilogramme
L	Litre
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LEMP	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
LVEF	Fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) (Left ventricular ejection fraction)
m^2	Mètre carré
MAO-B	Monoamine oxydase de type B
MAT	Microangiopathie thrombotique
µg	Microgramme (10^{-6} g)
mg	Milligramme (10^{-3} g)
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
mL	Millilitre (10^{-3} L)
mm^3	Millimètre cube
MMR	Rougeole, oreillons et rubéole (Measles, mumps and rubella)
MOG	Myelin oligodendrocyte glycoprotein
MOGAD	Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody disease
MPR	Médecine physique et réadaptation
MRI	Imagerie par résonance magnétique (IRM) (Magnetic resonance imaging)
MS	Sclérose en Plaques (SEP) (Multiple sclerosis)
MSCU	MS Care Unit
MSIF	Fédération internationale de la SEP (MS International Federation)
n	Nombre de patients
N	Nombre d'études
NEDA	Aucune preuve d'activité de la maladie (No Evidence of Disease Activity)
NHPT	Nine Hole Peg Test
NHS	National Health Service (Royaume-Uni)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLUTD	Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction
nmol	Nanomole (10^{-9} mole)
NMSC	Centre National de la SEP

NRF2	Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
NSAID	Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Non-steroidal anti-inflammatory drug)
OCT	Optical Coherence Tomography
OIN	Ophtalmoplégie internucléaire
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PaSEP	Personne avec Sclérose en Plaques
PIRA	Progression independent of relapse activity
PML	Leucoencéphalopathie multifocale progressive (Progressive multifocal leukoencephalopathy)
POMS	Pediatric onset MS
PPI	Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (Proton pump inhibitors)
PPMS	Sclérose en Plaques primaire progressive (Primary progressive MS)
PwMS	Personne avec Sclérose en Plaques (Person with multiple sclerosis)
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RCT	Étude clinique randomisée (Randomized controlled trial)
RIS	Syndrome radiologiquement isolé (Radiologically isolated syndrome)
RRMS	Sclérose en Plaques rémittente-récurrente (Relapsing-remitting MS)
RRO	Rougeole, rubéole, oreillons
S1PR	Récepteurs à la sphingosine 1-phospate (Sphingosine 1-phosphate receptor)
SCI	Syndrome cliniquement isolé
SDMT	Symbol digit modalities test
SEP	Sclérose en Plaques
SHC	Conseil Supérieur de la Santé (Superior Health Council)
SHU	Syndrome hémolytique et urémique
SLA	Sclérose latérale amyotrophique
SNC	Système nerveux central
SPC	Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) (Summary of Product Characteristics)
SPMS	Sclérose en Plaques secondairement progressive (Secondary progressive MS)
SRI	Syndrome radiologiquement isolé
SSRI	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (Selective serotonin reuptake inhibitors)
TBC	Tuberculose
Tdap	Tétanos, diphtérie, coqueluche (Tetanus, diphtheria, pertussis)
TMST	Équipe « Sclérose en plaques transmurale » (Transmuraal multiple sclerose team)
TNF	Facteur de nécrose tumorale (Tumor necrosis factor)
UI	Unité internationale
UTI	Infection urinaire (Urinary tract infection)
VEMS	Volume expiratoire forcé à la première seconde
VHB	Virus de l'hépatite B
VHS	Virus de l'herpès simplex
VPH	Virus du papillome humain
VRS	Virus respiratoire syncytial
VZV	Virus varicelle-zona (Varicella-zoster virus)
WHO	Organisation Mondiale de la Santé (World Health Organization)

Introduction

Le jeudi 23 octobre 2025, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage rationnel des médicaments dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP).

La présente réunion de consensus est la 47e de la série.

Ce thème a été proposé par les membres du CEM, qui se sont appuyés sur un certain nombre de controverses qui entourent le sujet dans la pratique clinique. Cette réunion de consensus est consacrée à la sclérose en plaques (SEP). La SEP est la maladie chronique du système nerveux la plus fréquente chez les jeunes adultes. On estime qu'environ 450 personnes reçoivent un diagnostic de SEP chaque année en Belgique. La SEP est parfois appelée la « maladie aux multiples visages ». Elle peut en effet se manifester de différentes manières. Lors de cette réunion de consensus, nous examinerons de plus près les différents aspects du traitement de cette maladie neurologique chronique.

Une fois de plus, le comité d'organisation a dû restreindre le nombre de sujets qui seront abordés lors de la réunion de consensus, et le jury ne sait/peut se prononcer que sur ceux-ci. Malgré cette limitation, nous sommes convaincus que tous les aspects importants, tant pharmacologiques que non pharmacologiques, seront suffisamment développés, et ce, pour tous les groupes d'âge. À cet égard, nous sommes heureux de pouvoir faire appel à des intervenants de haut vol. Nous conclurons également cette réunion de consensus par un débat pluridisciplinaire sur l'organisation future des soins pour les patients avec SEP (PaSEP).

Comme ce fut le cas pour les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et le CEM, la présente réunion de consensus porte aussi essentiellement sur les soins de 1re ligne, à savoir les soins par les médecins généralistes. Toutefois, vu la nature du sujet, cette réunion de consensus concerne également les médecins d'autres spécialités médicales tels que les neurologues, bien sûr, mais aussi entre autres les médecins spécialisés en médecine physique et réadaptation, les ophtalmologues, les urologues, les internistes généraux, les pédiatres, les gériatres et les gynécologues. En outre, le sujet est également très pertinent pour le personnel paramédical, au vu de l'importance croissante des soins et du suivi multidisciplinaires pour les PaSEP.

Comme mentionné précédemment, certains aspects ne seront pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de littérature supplémentaire et la programmation de cette réunion de consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que les publications très récentes puissent ne pas apparaître dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si elles n'ont pas été publiées au jour de la réunion).

Avec les réunions de consensus, nous franchissons par ailleurs des pas importants en matière de durabilité. Nous nous efforçons de remplacer autant que possible les impressions sur papier par des reproductions numériques. Toutes les informations relatives à cette réunion de consensus seront donc disponibles sur le site web de l'INAMI.

i.1. Méthodologie de la réunion de consensus

La méthodologie utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé[1]) (actuellement : HAS - Haute Autorité de Santé).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.

2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographique, du groupe d'experts et du jury.

3. Le **groupe bibliographique** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence-Based Medicine* (EBM). (étude de la littérature : complet (anglais), résumé (anglais))

4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 23 octobre 2025. Un texte de synthèse de celui-ci a été mis à disposition.

5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographique et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

[1] Les conférences de consensus : base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

i.2. GRADE

Niveaux de preuve

GRADE A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Études cliniques randomisées) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

GRADE B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

GRADE C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCT présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

Avis d'expert/expert opinion

Certaines recommandations des guides de pratique clinique sont basées sur des « avis d'experts/expert opinion ». Pour certains points ou recommandations dans le texte, les membres du jury se sont accordés pour suivre l'avis de l'expert sollicité pour la question. Dans ce cas, la recommandation est également suivie de la mention « avis d'expert/expert opinion ».

Niveaux de recommandation

Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.

i.3. Aperçu des questions

(Ctrl + clic sur la question pour accéder directement au chapitre correspondant)

1. **Introduction générale**
   - Quelles sont les principales caractéristiques pathologiques/phénotypiques de la sclérose en plaques ?
     - Quelle est la physiopathologie de la SEP ?
     - Quelles sont les présentations cliniques qui peuvent être suspectes de SEP et celles qui ne le sont pas ?
     - Quand faut-il consulter un neurologue ?
   - Quels sont les traitements pharmacologiques spécifiques actuels de la SEP ?
   - Quels sont les médicaments non spécifiques de la SEP qui sont pertinents dans le traitement de la SEP ?

2. **Comment suivre le traitement de 1re ligne ?**
   - Comment les médecins généralistes peuvent-ils suivre le traitement de la SEP ?
     - Que peuvent faire les médecins généralistes eux-mêmes dans le suivi et le traitement de la SEP ?
     - Quand est-il nécessaire de demander conseil ou de s'adresser à un spécialiste ?
     - Comment reconnaître les exacerbations (poussées) de la SEP et quelles sont les mesures à prendre dans ce cas ?
   - Comment les médicaments contre la SEP affectent-ils la numération sanguine et quand un résultat est-il anormal ?
   - Quelles sont les implications des médicaments contre la SEP en matière de vaccinations ?
   - Quels sont les effets indésirables les plus courants des médicaments contre la SEP, à court et à long terme ?

3. **Des symptômes qui, à première vue, semblent parfois sans rapport avec la SEP (symptômes « invisibles »)**
   - Comment prendre en charge ces symptômes qui ne sont souvent pas signalés spontanément par les patients, tels que les symptômes vésicaux et intestinaux, la douleur et la fatigue ?
   - Comment optimiser l'interaction/la coopération entre le médecin généraliste et le spécialiste à cet égard (identification et prise en charge de ces symptômes) ?

4. **Groupes cibles spécifiques tout au long de la vie**
   - Considérations concernant les enfants et les adolescents atteints de SEP.
   - Principes généraux de prise en charge de la SEP chez les personnes ayant un désir actif d'avoir des enfants.
   - Considérations concernant les personnes âgées atteintes de SEP.
   - Considérations concernant les PaSEP et présentant des comorbidités cardiovasculaires.
   - Considérations relatives à l'emploi et à l'invalidité.

5. **Approches non médicamenteuses**
   - Quelle est l'importance des mesures relatives au mode de vie dans le traitement de la SEP ?
   - Quel est le rôle de l'exercice et du sport dans le traitement de la SEP ?
   - Quel est le rôle de la réadaptation dans le traitement de la SEP, y compris le rôle du kinésithérapeute et du médecin spécialiste en médecine physique et en réadaptation ?

6. **Organisation des soins pour la SEP (débat)**
   - Comment les soins multidisciplinaires pour la SEP sont-ils actuellement organisés et comment peuvent-ils être optimisés ?
   - Quel rôle les médecins généralistes peuvent-ils jouer à cet égard ?
   - Quel est le rôle des infirmières spécialisées dans le traitement de la SEP ?

i.4. Définitions

i.4.1. Définitions générales

Efficacité théorique, Efficacité réelle/Efficacité clinique ou pratique, Efficience

Efficacité (en général)

La qualité traduisant l'aptitude qu'a une intervention à produire les effets que l'on attend. (Dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al. ; 1996)

Efficacité théorique

Le concept d'**« efficacité théorique » (« efficacy »)** se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

Efficacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept d'**« efficacité réelle » (« effectiveness »)** se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L'« efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l'« efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient. Le terme « utilité » est parfois utilisé pour désigner cette efficacité dans la réalité de la pratique.

Efficience

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l'**« efficience »** d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficience est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.
Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à l'alternative actuellement la plus efficiente, faute de quoi, on augmenterait l'efficience de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

Evidence-based medicine

Définition de Evidence-Based Medicine (EBM) : « le dispensateur de soin affine ses connaissances et sa pratique clinique aux moyens d'éléments probants (evidence) et tient compte des besoins et des choix individuels du patient. » (Sackett 1996)

Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'*incidence cumulée (synonyme : le risque)* est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées. Pour les faibles prévalences (< 5 %) en situation non épidémique, on peut estimer la prévalence par l'équation : P = I x Dm, soit prévalence égale l'incidence multipliée par la durée moyenne de la maladie.

i.4.2. Définitions spécifiques

Phénomène/signe d'Uhthoff

Aggravation temporaire des symptômes de la SEP due à la chaleur (température ambiante, exercice physique, fièvre ou infection).

Phénomène/signe de Lhermitte

Décharge électrique le long de la colonne vertébrale ou des membres provoquée par la flexion du cou.

Useless hand

Une altération/perte de la proprioception due à des lésions cervicales entraînant une maladresse, malgré une conservation de la force musculaire.

i.5. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (http://www.cbip.be).

i.6. Remarques préliminaires du jury

Le rôle du pharmacien n'a pratiquement pas été abordé lors des discussions menées au cours de cette réunion de consensus. Le jury fait remarquer que le pharmacien a un rôle important à jouer dans l'approche multidisciplinaire de la SEP. Il joue ainsi un rôle dans le suivi et la promotion de l'observance thérapeutique (en préparant les médicaments, par exemple), la surveillance de la polymédication en effectuant des revues de médication régulières, le maintien d'une vue d'ensemble de tous les médicaments du patient et la tenue d'un schéma de médication actualisé, la surveillance des interactions médicamenteuses, etc. Le pharmacien est en outre en contact étroit avec les médecins traitants afin d'assurer la continuité du traitement, indépendamment de la disponibilité des médicaments et de la gestion des remboursements.

Dans les données qui ont été présentées au jury, aucun chiffre exact ne figure concernant l'incidence et la prévalence en Belgique. Des données extrapolées de la France ou d'une organisation individuelle sont utilisées. Ces chiffres au niveau des cabinets de médecine générale et des hôpitaux pourraient aider à mieux cartographier l'approche actuelle de la SEP. Des chiffres sur l'utilisation des DMT au fil des ans sont présentés dans le rapport d'un des experts.

Le jury fait remarquer que les chiffres sur l'incidence et la prévalence de la SEP sont disponibles sur Intego, le réseau flamand d'enregistrement des médecins généralistes (https://www.intego.be/). Ceux-ci font défaut dans les documents soumis.

i.7. Réflexions critiques du groupe bibliographique (voir également étude de la littérature : résumé (Anglais))

i.7.1. Rationale

Multiple sclerosis (MS) is a relatively rare condition in primary care, with a prevalence estimated to be about 104/100 000 in Belgium (MS International Federation 2020). MS care is a highly specialized field, particularly when it comes to initiating and monitoring disease-modifying therapies (DMTs), which are typically prescribed and followed up exclusively in secondary care. This raises the question: what role can the general practitioner (GP) or other primary care providers play in the care of a PwMS (person with MS)?

i.7.2. Guidelines

This report did not involve a systematic review of the literature, as the goal was not to assess the efficacy of treatments. Instead, we critically examined and compared selected guidelines. Most of these guidelines are aimed at specialists and do not include specific recommendations for primary care. However, in some cases, a possible role for the GP is implied. These are not formal recommendations, but rather considerations for practice.

Three general guidelines on the management on MS were reviewed (NICE 2022, German AWMF 2024 and Dutch FMS 2023). One guideline (NICE 2022) includes specific recommendations for non-specialists, advising that local agreements be made to ensure timely access to appropriate care. On the contrary, the Dutch FMS 2023 and German AWMF 2024 guidelines are heavily specialized and secondary care-oriented, with little explicit consideration of the role of general practitioners.

In addition, four guidelines with a more specific scope were selected.

One guideline addressed the management of MS in pregnancy (FR MS Pregnancy 2022), one guideline addressed only the vaccination strategy in people with MS (ECTRIMS/EAN 2023).

Two specific guidelines were considered for the management of bladder symptoms. One guideline did not specifically address MS patients but focused on neurogenic lower urinary tract dysfunction (NLUTD) across all neurological conditions (NICE URINARY 2012 UPD2023), and another guideline specifically addressed urinary tract infections in MS (FR URINARY 2020).

It is important to note that many of the recommendations in these guidelines are based on consensus procedures or expert opinion, rather than systematic evidence reviews. This makes it more difficult to assess the reliability of each recommendation, but it reflects the reality that for many practical aspects of MS care, there is little or no substantiated evidence.

i.7.3. Role of primary care

None of the guidelines outline specific responsibilities for the general practitioner in the follow-up or treatment of MS. Both the NICE 2022 and the Dutch FMS 2023 guideline acknowledge the need for a **single point of contact** within the multidisciplinary MS team to help **coordinate care** and help the patient access services.

In the Dutch FMS 2023 guideline this coordinating role is specifically assigned to the **MS nurse**.
Although the role of primary care is not explicitly defined, we will highlight potential areas of involvement for general practitioners in response to each of the following jury questions.

i.7.4. Treatment of MS relapses

Some discrepancies exist between the guidelines in the role of primary care in the treatment of exacerbations.
Notably, the Dutch FMS 2023 and German AWMF 2024 guidelines target specialist care exclusively. In contrast, the NICE 2022 acknowledges a potential role for non-specialist healthcare providers and offers an approach **in collaboration with the specialist**. The NICE 2022 guideline recommends to develop local guidance and care pathways to manage MS relapses in a timely manner.

i.7.5. Safety concerns of DMT

Reflecting its specialist-oriented scope, the Dutch FMS 2023 guideline provides detailed and actionable guidance on the initiation and monitoring of disease-modifying therapies (DMTs). While much of the content is aimed at specialists, it also highlights areas where primary care can contribute, particularly in **recognizing red flag symptoms** such as persistent fever, neurological deterioration, or signs of opportunistic infection. The increased risk of infections (e.g. respiratory or herpetic) is a concern across many DMTs, especially those with stronger immunosuppressive action. Early detection and timely referral are essential to avoid complications or delays in treatment adaptation. However, the FR urinary 2012 UPD2023 guideline formally reported that most DMTs are not associated with an increased risk of urinary tract infection (UTI).

Concerning vaccination, primary care can potentially play a proactive role by checking for recent live vaccines, screening for infection risks, and ensuring that patients are up to date with both routine and risk-based immunizations (e.g., varicella-zoster virus, HPV, pneumococcus). This is particularly relevant before the initiation of immunosuppressive disease-modifying therapies (DMTs) in people with MS.

While not specifically written from a primary care perspective, the ECTRIMS/EAN 2023 and Dutch FMS 2023 guidelines offer detailed, structured recommendations on vaccination timing, screening, and coordination prior to starting DMTs. The NICE 2022 guideline, in contrast, refers more broadly to national immunization advice through the Green Book, leaving room for local protocols but providing less practical detail.

In Belgium, vaccination of immunocompromised patients (including those about to start immunosuppressive treatment for MS) is covered by the advisory report of the Superior Health Council (Hoge Gezondheidsraad; Conseil Supérieur de la Santé) "*Vaccination of immunocompromised or chronically ill children and/or adults*" (Superior Health Council 2019). This advisory report provides guidance on the timing and type of vaccines to be considered and supports a proactive role for primary care in anticipating immunization needs before treatment initiation. However, an update of this report is warranted, as several more recently approved MS therapies are not yet included, and no recommendation on Herpes Zoster vaccination was available at the time. In the meantime, a separate advisory report (no. 9684) (Superior Health Council 2022a, Superior Health Council 2022b) has been published by the Council specifically addressing vaccination against Herpes Zoster.

i.7.6. "Invisible" symptoms of MS

In addition to the more well-known motor or visual symptoms, MS can cause a wide range of other symptoms that are less visible and not always recognized by patients as being related to MS. For this jury question, the organizing committee chose to focus on several common but often overlooked symptoms: bladder and bowel dysfunction, fatigue, and pain. Other "invisible" symptoms, such as cognitive problems or mood disorders, were not covered in this report.
Overall, the guidelines agree on the critical importance of symptom assessment and monitoring as well as patient education in the management of MS-symptoms, particularly concerning bladder and bowel dysfunctions, pain, and fatigue. They also generally encourage use of diaries, behavioural measures, and basic physical therapies.

Bladder symptoms
Bladder dysfunction is addressed the German AWMF 2024 as well as two dedicated guidelines (NICE URINARY 2012 UPD2023 and FR URINARY 2020).
While complex diagnostics and management largely fall under specialist (urological) care (as highlighted by the German AWMF 2024), NICE URINARY 2012 UPD2023 provides clear **referral criteria** pointing out some red flag signs and the need to refer if urinary changes could reflect evolving neurological conditions or when urinary symptoms could be contributing to neurological deterioration.
In addition, the management of **urinary tract infections (UTIs)** is particularly relevant for general practitioners, as UTIs are a common reason for consultation in primary care. The German AWMF 2024 guideline states that UTIs in people with MS should always be considered complicated.
All three guidelines advise against the routine use of antibiotic prophylaxis in MS patients. However, both NICE URINARY 2012 UPD2023 and FR URINARY 2020 recommend considering targeted prophylaxis in selected patients with recurrent UTIs.
Regarding symptomatic UTIs, both German AWMF 2024 and FR URINARY 2020 agree on the need to treat symptomatic urinary tract infections. German AWMF 2024 emphasizes that symptoms may be non-specific or even absent, and that pathogen testing is the gold standard for diagnosis.
Regarding **asymptomatic bacteriuria**, FR URINARY 2020 explicitly advises against screening or treating asymptomatic bacteriuria in MS patients, except in cases where it would be indicated for the general population. FR URINARY 2020 recommends managing UTIs in MS patients according to the same principles used in the general population.

Bowel symptoms
Only the German AWMF 2024 guideline addresses bowel symptoms in MS and outlines various evidence-based interventions for both constipation and incontinence.

Fatigue
All three guidelines address fatigue, emphasizing thorough assessment and **prioritizing non-pharmacological strategies**, though they differ in the specific interventions they support.
The Dutch FMS 2023 and NICE 2022 guidelines both discuss pharmacological options; the Dutch FMS 2023 guideline recommends them only if non-drug approaches prove insufficient, while NICE 2022 provides formal guidance for specialist-initiated treatment within a shared-care model. The German AWMF 2024 focuses solely on non-drug interventions.

Pain
Pain management is covered by both NICE 2022 and German AWMF 2024. Their recommendations largely refer to existing pain guidelines (for neuropathic pain, musculoskeletal pain or headache), and both stress the importance of recognizing and addressing pain's multifactorial impact in MS.

i.7.7. Managing MS across the life course

People with MS often live with the condition for decades, during which their needs and priorities may shift significantly. General practitioners are uniquely positioned to follow patients across the life course and in relation to all aspects of their health.

Family planning and pregnancy

One important topic where the GP could play a meaningful role is family planning. This topic is addressed in the Dutch FMS 2023, German AWMF 2024, NICE 2022 guidelines and an additional guideline dedicated to the topic of pregnancy in MS (FR MS Pregnancy 2022).

As emphasized in all guidelines, it is essential to address this topic proactively and early, ensuring that patients receive accurate and tailored information.

A key message is that MS itself is not a contraindication for pregnancy, but that some medications may need to be adjusted before conception.

Another important point is that, aside from early planning and consultation with a neurologist to adjust disease-modifying therapy if needed, most aspects of pregnancy care, including fertility treatment, pain management during childbirth, and routine obstetric care, are the same as for the general population and should not be withheld from women with MS.

Work and MS

When it comes to work and MS, the main message is to address potential issues proactively (Dutch FMS 2023). GPs can help identify difficulties early and refer patients to occupational health services or rehabilitation specialists. For this to be effective, such services must be available and accessible.

Older adults and cardiovascular comorbidities

Another issue highlighted by the Organizing Committee concerns the ageing MS population and the increasing prevalence of cardiovascular and other age-related comorbidities.

While disease activity tends to decline with age, older adults may be more vulnerable to adverse effects of disease-modifying treatments (DMTs). However, DMTs have been poorly studied in individuals over the age of 55, which creates important knowledge gaps.

The guidelines (Dutch FMS 2023, German AWMF 2024, NICE 2022) include some relevant recommendations, such as guidance on when to discontinue DMTs or how to approach diagnosis later in life. However, these recommendations only partially address the broader question raised by the jury. In this context, general practitioners, with their broader perspective on comorbidities and ageing, may play an important role in ensuring holistic and person-centered care.

Children

None of the selected guidelines provide recommendations on the management of MS in children and adolescents; the German AWMF 2024 guideline notes that care generally follows adult principles and refers to a separate specialist guideline for pediatric MS, which falls outside the scope of this review.

i.7.8. Lifestyle, Exercise, and Rehabilitation

The role of lifestyle, exercise, and rehabilitation is well recognized across the MS guidelines, though the scope and depth of recommendations vary. All three guidelines (Dutch FMS 2023, German AWMF 2024, and NICE 2022) encourage regular physical activity for people with MS, emphasizing its safety

and general health benefits. The Dutch FMS 2023 provides practical advice on assessing barriers and supporting adherence, while German AWMF 2024 incorporates WHO-based activity targets. Only the Dutch FMS 2023 guideline explicitly states that exercise does not worsen disease progression.

On nutrition, the German AWMF 2024 offers the most detailed guidance, including a heart-healthy diet, vitamin D monitoring, and limits on high-dose supplementation. The Dutch FMS 2023 guideline aligns broadly, adding national thresholds for vitamin D. NICE 2022 takes a cautious stance, advising against the use of vitamin D or omega-3 supplements specifically for treating MS, citing lack of evidence for clinical benefit.

Smoking cessation is addressed in both German AWMF 2024 and NICE 2022, with German AWMF 2024 offering practical support tools (e.g., digital apps), while NICE 2022 emphasizes the link with disability progression.

Rehabilitation is covered extensively only in the Dutch FMS 2023 guideline, which outlines a tailored, multidisciplinary approach for managing fatigue, mobility issues, and arm-hand function. It stresses shared decision-making, early intervention, and coordination across physiotherapy, occupational therapy, and rehabilitation medicine.

For primary care, this domain offers several concrete entry points: promoting exercise, addressing smoking, monitoring vitamin D, and identifying when referral to rehabilitation or allied health professionals is needed. These contributions enhance continuity of care and support quality of life, without requiring specialist expertise.

i.7.9. Conclusion

Overall, MS is a condition that exemplifies the need for multidisciplinary collaboration. Clear role definitions and well-structured, preferably local, agreements are essential to ensure that patients receive the right care at the right time. While primary care may not be involved in prescribing or monitoring specialized treatments, it could have an important role in the broader care of people living with MS.

i.8. Chiffres sur l'usage des médicaments dans la sclérose en plaques (Van de Casteele 2025) *(texte complet voir Brochure des orateurs) (voir également la vidéo)*

Introduction

Comme introduction, nous présentons la fiche d'information de la Fédération Internationale de la Sclérose en Plaques pour la Belgique.

Figure 1. Fiche d'information de la Fédération Internationale de la Sclérose en Plaques pour la Belgique

© Atlas of MS

Méthode utilisée

Cette analyse est basée sur l'utilisation de médicaments pour lesquels l'assurance maladie applique le critère d'indication « sclérose en plaques ». Les médicaments également prescrits pour d'autres affections — tels que les corticostéroïdes, le baclofène, la tizanidine et les analgésiques — ne sont pas inclus.

L'analyse propose une vue d'ensemble des deux secteurs de pharmacies : les pharmacies publiques et les pharmacies hospitalières. Les chiffres présentés correspondent à la somme des délivrances dans les deux secteurs au niveau national.

Pour estimer le nombre de patients, une extrapolation a été réalisée sur la base de l'Échantillon Permanent / Permanente Steekproef (EPS), fourni par l'Agence Intermutualiste. Cet échantillon couvre environ 3 % de la population belge. Les effectifs de patients rapportés sont donc des estimations, soumises à des effets d'échantillonnage ; ils ne proviennent pas de registres de patients.

Par souci de concision, les limitations suivantes sont mentionnées :

- Aucune distinction n'est faite entre les différentes formes de SEP. Presque tous sont toutefois remboursables pour la forme relapsing-remitting ; OCREVUS est en outre indiqué pour la forme primaire progressive et MAYZENT uniquement pour la forme secondaire progressive.
- Aucun détail n'est fourni concernant les marques, les firmes pharmaceutiques ou les importateurs parallèles.
- Il n'y a pas de ventilation de la consommation entre les pharmacies publiques et les pharmacies hospitalières. En général, les traitements de 2e ligne et suivants ne sont remboursables qu'à l'hôpital.
- Aucune distinction n'est faite selon la voie d'administration du médicament ni selon la ligne de traitement.

Par conséquent, les médicaments suivants entrent dans le cadre de cet exercice, tels qu'énumérés dans le Tableau 1. Les remarques figurant dans la dernière colonne aident à interpréter les chiffres.

Tableau 1.

ATC code - code ATC	Klasse - Classe	Actief principe - Principe actif	Start vergoeding - Date du début de remboursement	NL Opmerking	FR Commentaire
L01DB07	anthracycline	mitoxantrone	< 2000	zonder condities vergoed (hoofdstuk I)	remboursable sans conditions (chapitre I)
L03AX13	synthetisch polypeptide synthétique	glatiramer acetate	< 2000		
L03AB07	interferongroep - groupe d'interférons	interferon beta-1a	1.12.1999		
L04AG03	Anti-alfa4integrine TYSABRI	natalizumab	1.12.2007		
L03AB08	interferongroep - groupe d'interférons	interferon beta-1b	1.5.2008		
L04AE01	S1PR-modulator GILENYA + generieken - génériques	fingolimod	1.2.2012		
L04AK02	AUBAGIO + generieken - génériques	teriflunomide	1.10.2014		
L04AG06	anti-CD52 LEMTRADA	alemtuzumab	1.1.2015	contract tot 2018	contrat jusqu'en 2018
L03AB13	interferongroep - groupe d'interférons	peginterferon beta-1a	1.8.2015		
L04AX07	TECFIDERA	dimethylfumarate	1.9.2015	cfr SKILARENCE voor psoriasis vanaf 1.2.2024	cfr SKILARENCE contre le psoriasis à partir du 1.2.2024
N02BG10	SATIVEX buccale spray - spray buccal	cannabinoides	1.1.2016	contract tot 2023	contrat jusqu'en 2023
N07XX07	4-aminopyridine FAMPYRA	fampridine	1.5.2017	Cohorte gesloten vanaf 1.2.2022	Cohorte fermée depuis le 1.2.2022
L04AC01	anti-CD25 ZINBRYTA	daclizumab	start 2017 - stop 2018	teruggetrokken van de Europese markt	retiré du marché européen
L04AA40	purine antimetaboliet MAVENCLAD - antimétabolite analogue de purines	cladribine	1.8.2018	contract tot 2024	contrat jusqu'en 2024
L04AG08	anti-CD20 OCREVUS	ocrelizumab	1.3.2019	contract tot 2024	contrat jusqu'en 2024
L04AG12	anti-CD20 KESIMPTA	ofatumumab	1.9.2021		
L04AE02	S1PR-modulator ZEPOSIA	ozanimod	1.12.2021	onder contract ; vanaf 1.1.2023 ook voor colitis ulcerosa	sous contrat; à partir du 1.1.2023 également pour la rectocolite ulcéro-hémorragique
L04AE04	S1PR-modulator PONVORY	ponesimod	1.2.2022		
L04AE03	S1PR-modulator MAYZENT	siponimod	1.10.2022	onder contract	sous contrat
L04AG14	anti-CD20 BRIUMVI	ublituximab	1.3.2025		

Abréviations : ATC : la classification anatomique-thérapeutique-chimique de médicaments rédigée par l'Organisation Mondiale de la Santé. S1PR : récepteurs à la sphingosine-1-phospate.

Nombre de patients

L'estimation du nombre de patients est présentée dans le Tableau 2. Leur nombre varie entre 12.000 et 15.000 par an.

Une diminution du nombre de patients est observée pour les interférons et les premiers traitements oraux, à savoir fingolimod, fumarate de diméthyle et tériflunomide. En revanche, la consommation des modulateurs S1PR plus récents augmente, et encore davantage celle des anticorps monoclonaux anti-CD20. Une stabilisation est observable avec les anciens traitements de 2e ligne natalizumab et cladribine.

Tableau 2.

	2020	2021	2022	2023	2024
	Nombre de patients (n extrapolated)				
INTERFERON β-1A	1.652	1.479	1.506	1.321	671
INTERFERON β-1B	381	359	330	240	286
PEGINTERFERON β-1A	424	423	392	340	422
GLATIRAMER ACETATE	1.271	1.437	1.155	1.001	861
TERIFLUNOMIDE	2.055	2.177	1.960	1.762	1.983
DIMETHYL FUMARATE	3.114	2.916	2.888	2.542	1.904
OZANIMOD	0	4	124	260	387
PONESIMOD	0	0	41	180	258
FINGOLIMOD	826	782	639	520	534
SIPONIMOD	0	42	144	140	123
NATALIZUMAB	1.695	1.860	1.877	1.762	1.618
ALEMTUZUMAB	169	127	80	40	45
CLADRIBINE	522	611	840	673	603
OCRELIZUMAB	1.335	1.691	2.249	2.422	2.399
OFATUMUMAB	0	42	186	721	667
UBLITUXIMAB	0	0	0	0	0
MITOXANTRONE	106	85	124	160	71
Sous-totaux					
interférons	2.457	2.261	2.228	1.902	1.379
S1PR-modulateurs	826	828	949	1.101	1.302
anti-CD20	1.335	1.733	2.434	3.143	3.067
total	**13.549**	**14.034**	**14.535**	**14.086**	**12.832**
Autres :					
CANNABINOIDE	508	338	371	320	436
FAMPRIDINE	1.080	1.162	990	821	857

Nombre de doses journalières (volume)

Le nombre de doses journalières, comme définies pharmacologiquement par l'Organisation Mondiale de la Santé, est présenté dans le Tableau 3. Une addition est également présentée entre les doses journalières des médicaments modificateurs de la maladie et ceux utilisés contre la spasticité musculaire. Ce total général indique plutôt une stabilisation des volumes d'usage au cours des cinq dernières années.

L'évolution du volume des classes suit une tendance parallèle à celle du nombre de patients.

Tableau 3.

	2020	2021	2022	2023	2024
	Doses journalières OMS (DDD)				
INTERFERON β-1A	1.104.361	975.387	809.364	645.273	544.395
INTERFERON β-1B	125.258	102.406	90.526	76.846	62.543
PEGINTERFERON β-1A	123.457	119.107	113.725	100.659	85.818
GLATIRAMER ACETATE	307.083	282.462	261.278	244.131	219.938
TERIFLUNOMIDE	508.788	529.969	545.093	554.787	561.584
DIMETHYL FUMARATE	711.271	746.572	727.014	730.455	732.931
OZANIMOD	*0*	*140*	*48.772*	*122.995*	*157.916*
PONESIMOD	0	0	10.764	36.827	70.329
FINGOLIMOD	416.938	383.726	328.175	308.659	261.411
SIPONIMOD	0	1.780	33.134	43.836	43.492
NATALIZUMAB	402.840	430.470	430.545	436.275	423.263
ALEMTUZUMAB	194	146	107	76	59
CLADRIBINE	214.912	244.824	312.382	285.029	240.059
OCRELIZUMAB	477.812	587.325	704.498	774.347	799.597
OFATUMUMAB	0	6.000	93.701	207.493	321.139
UBLITUXIMAB	0	0	0	0	0
MITOXANTRONE	226	239	226	166	119

Sous-totaux

interférons	1.353.077	1.196.900	1.013.614	822.778	692.756
S1PR-modulateurs	416.938	385.646	420.845	512.316	533.148
anti-CD20	477.812	593.325	798.200	981.839	1.120.735
total	**4.393.140**	**4.410.553**	**4.509.305**	**4.567.853**	**4.524.593**

Autres :

CANNABINOIDE	27.278	26.880	24.863	24.405	25.678
FAMPRIDINE	285.314	299.078	288.684	265.452	250.042
grand total SEP	**4.705.731**	**4.736.511**	**4.822.851**	**4.857.709**	**4.800.313**

Dépenses INAMI

Le Tableau 4 présente les dépenses de l'INAMI liées aux médicaments tels qu'ils ont été remboursés pour les PaSEP. Le total général correspond à la somme des médicaments modificateurs de la maladie et des médicaments contre la spasticité musculaire.

Lorsque les montants apparaissent en rouge, cela signifie que le fabricant a versé des ristournes à l'INAMI cette année-là, conformément aux contrats conclus entre le fabricant et l'INAMI. Les ristournes versées ne sont pas rendues publiques. Les montants en rouge représentent donc les dépenses brutes. Les totaux sont affichés en rouge car ils incluent des médicaments sous contrat.

Certains vieux médicaments ont subi une baisse de prix liée à l'arrivée des génériques.

Tableau 4.

	2020	2021	2022	2023	2024
	dépenses INAMI (€)				
INTERFERON β-1A	11.751.051	10.399.869	8.859.626	7.376.582	6.437.690
INTERFERON β-1B	2.056.489	1.690.350	1.495.779	1.271.488	1.035.887
PEGINTERFERON β-1A	2.966.112	2.869.047	2.737.950	2.421.015	2.066.168
GLATIRAMER ACETATE	8.632.980	7.694.029	5.394.445	4.930.643	4.409.550
TERIFLUNOMIDE	14.485.986	15.113.535	15.555.424	14.249.362	6.261.867
DIMETHYL FUMARATE	21.364.441	22.522.865	21.871.006	10.168.156	21.184.920
OZANIMOD	0	6.215	2.167.536	5.470.233	7.030.468
PONESIMOD	0	0	351.100	1.173.080	2.184.692
FINGOLIMOD	25.628.462	23.584.043	20.191.310	18.959.139	8.005.226
SIPONIMOD	0	104.044	1.973.015	2.574.153	2.512.677
NATALIZUMAB	20.210.479	17.454.522	17.414.240	17.700.734	17.212.872
ALEMTUZUMAB	1.674.463	1.139.144	744.061	527.509	412.815
CLADRIBINE	16.500.304	18.803.896	23.984.487	21.884.140	15.038.145
OCRELIZUMAB	27.062.371	33.275.499	39.901.876	43.858.875	43.113.171
OFATUMUMAB	0	342.394	5.360.628	11.897.035	18.429.934
UBLITUXIMAB	0	0	0	0	0
MITOXANTRONE	39.295	41.076	38.548	28.543	20.317

Sous-totaux

interférons	16.773.652	14.959.266	13.093.355	11.069.085	9.539.745
S1PR-modulateurs	25.628.462	23.694.302	24.682.960	28.176.605	19.733.063
anti-CD20	27.062.371	33.617.893	45.262.505	55.755.910	61.543.106

total	**152.372.432**	**155.040.527**	**168.041.032**	**164.490.688**	**155.356.400**

Autres :

CANNABINOIDE	1.125.121	1.108.124	1.025.013	762.590	781.059
FAMPRIDINE	1.624.428	1.707.796	1.651.589	1.523.944	1.440.935

grand total SEP	**155.121.982**	**157.856.448**	**170.717.633**	**166.777.222**	**157.578.394**

Discussion et conclusion

Au cours des cinq dernières années, le paysage thérapeutique de la SEP a évolué. Les interférons β sont moins prescrits, mais restent utilisés par environ un millier de patients sur un total de 12.000 à 14.000. L'utilisation de fumarate de diméthyle et de tériflunomide est également en baisse. Un nombre croissant de patients recourent aux modulateurs S1PR. Même si GILENYA (fingolimod) est désormais génériqué, le fingolimod représente le poste le plus important parmi les modulateurs S1PR en termes de dépenses. Trois nouveaux modulateurs S1PR prennent le relais.

L'utilisation des anticorps monoclonaux anti-CD20 connaît une forte croissance et constitue, en tant que classe, la plus importante en termes de nombre de patients et de volumes d'utilisation (environ 1/5 du volume total).

Les dépenses ne peuvent être interprétées de manière univoque en raison de l'application de contrats avec des ristournes confidentielles. Néanmoins, on observe que le coût global des traitements contre la SEP ne présente pas de croissance exponentielle.

Informations générales

Les références suivantes ont été consultées à titre d'information générale : Westad 2017, Kobelt 2017, Simoens 2022, Carlson 2024.

Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 23 octobre 2025, le jury est parvenu aux conclusions suivantes.

Partie 1. Introduction générale SEP

Questions pour le jury :

- Quelles sont les principales caractéristiques pathologiques/phénotypiques de la SEP ?
    - Quelle est la physiopathologie de la SEP ?
    - Quelles sont les présentations cliniques qui peuvent être suspectes de SEP et celles qui ne le sont pas ?
    - Quand faut-il consulter un neurologue ?
- Quels sont les traitements pharmacologiques spécifiques actuels de la SEP ?
- Quels sont les médicaments non spécifiques de la SEP qui sont pertinents dans le traitement de la SEP ?

1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Concernant cette question, aucune question n'a été posée au groupe bibliographique.

1.2. Avis de l'expert (Sindic 2025) *(texte complet voir Brochure des orateurs)* *(voir également la vidéo)*

1.2.1. Les principales caractéristiques pathologiques et phénotypiques de la SEP

1.2.1.1. La physiopathologie de la SEP

La SEP est un dérèglement du système immunitaire qui provoque secondairement des lésions inflammatoires focales (« plaques ») dans le système nerveux central (SNC) et une dégénérescence, induite par cette inflammation, de diverses voies nerveuses avec destruction de cellules nerveuses (neurones) et de leurs prolongements (axones).

1.2.1.1.1. Un dérèglement global du système immunitaire

Bien que la cause exacte de la SEP ne soit toujours pas connue, on considère aujourd'hui que la SEP est une **maladie auto-immune du SNC**, qui détruit la gaine de myéline et/ou les cellules qui la produisent (les oligodendrocytes), et fréquemment, les fibres nerveuses à l'intérieur de cette gaine. Cette dernière est constituée de plusieurs enroulements en spirale d'une membrane en continuité directe avec la membrane de l'oligodendrocyte. Elle a d'une part une fonction protectrice et isolante, et d'autre part, elle assure la conduction rapide de l'influx nerveux.

Le système immunitaire comprend deux sous-ensembles : un système immunitaire **« inné »** composé de cellules dendritiques, de monocytes sanguins, de macrophages et de la microglie (des macrophages spécifiques du SNC), qui n'est pas spécifique d'une cible particulière, et le système immunitaire **« adaptatif »** composé essentiellement de lymphocytes spécifiques d'un antigène particulier. L'être humain dispose de 490 milliards de lymphocytes dont 10 milliards circulent dans le sang, 190 milliards sont localisés dans les ganglions lymphoïdes et 290 milliards « patrouillent » dans les différents organes du corps. Dans des circonstances normales, très peu de lymphocytes sont présents dans le cerveau qui est protégé par la **« barrière hémato-encéphalique »**. Pour traverser cette barrière, il faut que le lymphocyte soit « activé », ce qui est effectivement le cas des lymphocytes présents dans le SNC des PaSEP. Nous ignorons où cette activation anormale et non régulée se déclare : dans les ganglions lymphoïdes des bronches ? Dans la muqueuse intestinale ? Dans les ganglions de la région cervicale ? … Nous ignorons aussi quel est le mécanisme de cette activation anormale. Elle survient chez des sujets génétiquement prédisposés (233 allèles distincts de susceptibilité ont été rapportés) (IMSGC 2019). Une infection préalable par le virus Epstein-Barr est une condition nécessaire mais non suffisante (Bjornevik 2022). Ce virus devient spécifiquement latent dans les lymphocytes B qui représentent 10 % de la population lymphocytaire globale.

Deux études cliniques aux résultats diamétralement opposés nous éclairent sur les mécanismes immunitaires impliqués dans la SEP : celle de Panitch (Panitch 1987) où l'administration d'interféron-gamma a provoqué des poussées de SEP, et celle de Hauser (Hauser 2008) où la destruction des lymphocytes B par un anticorps monoclonal a eu des effets thérapeutiques remarquables. D'où l'implication conjointe des lymphocytes Th1 CD4+ sécréteurs d'interféron gamma et des lymphocytes

B mémoire capables d'une auto-prolifération sans stimuli extérieurs, dans des clusters de type centres germinatifs, aussi bien dans le système immunitaire périphérique en début de maladie que dans les follicules ectopiques méningés dans les formes chroniques (Jelcic 2025).

Des lymphocytes T potentiellement auto-immuns dirigés contre la myéline et d'autres antigènes du SNC sont aussi présents chez toute personne en l'absence de SEP. Ils n'occasionnent ni lésions ni symptômes, car d'autres lymphocytes, T et B, dits **régulateurs**, les empêchent de s'activer et de proliférer. Dans la SEP, cette immuno-régulation est défaillante et il y a donc une « rupture de tolérance ». Il est également possible que les lymphocytes T et B soient « trompés » par des fragments d'agents infectieux qui ressemblent fortement aux protéines de la myéline. Il en résulterait une réaction immunitaire « croisée », par « mimétisme moléculaire ». Le peptide 381-452 de l'« Epstein-Barr nuclear antigen » est particulièrement étudié dans cette perspective (Vietzen 2024).

Notons que ce dérèglement global du système immunitaire dans la SEP n'altère pas sa fonction protectrice contre les infections courantes et n'augmente pas le risque de cancer.

1.2.1.1.2. Une maladie inflammatoire du système nerveux central

Une fois activés, les lymphocytes B et T auto-immuns traversent la barrière hémato-encéphalique et pénètrent dans le SNC. Ils peuvent pénétrer aussi, via les plexus choroïdes, dans les espaces méningés. C'est au niveau des petites veines que le flux sanguin est le plus lent et que les lymphocytes activés s'accrochent à leur paroi puis passent à l'intérieur du tissu nerveux. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) peut fréquemment identifier cette veine centrale au milieu d'une plaque. **Tout le SNC est concerné** : les méninges, les neurones du cortex cérébral et les neurones des noyaux profonds (thalamus et noyaux gris centraux), la substance blanche qui contient la majorité des fibres nerveuses myélinisées, le cervelet, le tronc cérébral, la moelle épinière et les nerfs optiques. Il s'agit donc d'une panencéphalite sclérosante chronique ! Lorsque la cellule T activée reconnaît sa cible dans le cerveau, elle libère des molécules appelées cytokines, qui augmentent la réaction inflammatoire et provoquent l'entrée d'autres lymphocytes et d'un nombre considérable de monocytes dans le cerveau. Ces monocytes se transforment en macrophages activés tout comme sont activées les cellules microgliales, ce qui libèrent des radicaux libres peroxydes destructeurs des membranes composant la myéline. Les cytokines les mieux connues sont l'interféron gamma et l'interleukine 17. Les lymphocytes B auto-immuns entretiennent l'activation locale des lymphocytes T et produisent des auto-anticorps à l'intérieur même du SNC. Ce processus d'escalade peut être ralenti ou bloqué par des facteurs inhibiteurs de l'inflammation.

L'inflammation provoque donc une **démyélinisation** et cette zone démyélinisée constitue une **« plaque »** aux contours relativement bien délimités. Les impulsions électriques les traversent moins rapidement, la vitesse de conduction pouvant s'effondrer jusqu'à 10 % de la normale, et c'est ainsi que certains symptômes de la maladie apparaissent et persistent. Ces plaques peuvent être localisées dans **5** régions du SNC (périventriculaires, corticales/sous-corticales, nerfs optiques, cervelet/tronc cérébral, médullaires) (Montalban 2025) et on en distingue trois types :

- des **plaques actives**, contenant de nombreuses cellules inflammatoires lymphocytaires et des macrophages digérant des débris de myéline, provoquées par l'invasion de cellules inflammatoires d'origine sanguine. Elles sont caractérisées en IRM par la prise de produit de contraste due à la perméabilité anormale de la barrière hémato-encéphalique. Seules 10 à 20 % d'entre elles sont symptomatiques en fonction de leur localisation.
- des **plaques chroniques actives** dont le centre est dépourvu de cellules inflammatoires mais dont le pourtour est composé de macrophages activés qui continuent à phagocyter la myéline ; elles s'agrandissent progressivement de manière centrifuge (« slowly expanding lesions ») et ne captent plus le produit de contraste, l'inflammation étant restreinte au SNC. Ces macrophages peuvent contenir des ions ferriques détectables en IRM sous forme d'une couronne paramagnétique.

- des **plaques chroniques inactives** sans cellules inflammatoires, purement cicatricielles, « sclérosées » suite à l'hypertrophie des astrocytes qui comblent le vide laissé par la destruction des gaines de myéline et souvent aussi, des axones.

Le cortex cérébral qui est essentiellement composé de neurones, contient cependant aussi des fibres nerveuses myélinisées, mais moins compactes et nombreuses que dans la substance blanche. Elles peuvent aussi être détruites dans la SEP et il existe donc des plaques « corticales ». Beaucoup sont directement localisées sous la pie-mère (plaques sous-piales) à proximité de follicules lymphoïdes ectopiques contenant de nombreux lymphocytes B devenus « résidents » dans le SNC (Magliozzi 2023). Ces foyers de méningite peuvent capter le produit de contraste en IRM pendant de longues périodes. Il en va de même dans **la moelle épinière** où les plaques sont localisées en contact étroit avec la pie-mère et le liquide céphalo-rachidien. L'inflammation méningée avec de nombreux lymphocytes B, parfois organisés en follicules ectopiques, y jouent un rôle majeur (Reali 2020). *A contrario*, l'absence de lymphocytes B dans le tronc cérébral et la substance blanche à l'autopsie est associée à une maladie moins sévère et à l'absence de bandes oligoclonales dans le LCR (Fransen 2021).

1.2.1.1.3. Une maladie neurodégénérative provoquée par les inflammations focales avec répercussion à distance de celles-ci

On a longtemps pensé que la démyélinisation était le processus le plus important de la maladie et que la destruction des neurones et des axones n'était que tardive dans l'évolution de la maladie. Aujourd'hui, il est certain que les prolongements nerveux peuvent être sectionnés **(« transsectés »)** dès le début de la maladie lors de l'inflammation aiguë (Trapp 1998). Il en résulte une dégénérescence wallérienne, en aval, de la fibre nerveuse, mais aussi une dégénérescence rétrograde, en amont, qui peut remonter jusqu'au corps de la cellule nerveuse et provoquer sa destruction (Dziedzic 2010). Ces deux processus peuvent être trans-synaptiques et s'étendre aux fibres afférentes du neurone lésé. Il en résulte une perte de tissu cérébral et même dans la substance blanche « apparemment normale », où aucune plaque n'est présente, il y a une diminution de la densité axonale et une activation secondaire de la microglie. Ces atteintes axonales aiguës ou chroniques sont à l'origine de taux élevés de la protéine légère des neurofilaments dans le LCR et le plasma (Bar-Or 2025).

Cette perte neuronale et axonale est responsable de l'augmentation des troubles en phase progressive, et elle est la cause de séquelles neurologiques irréversibles. Elle provoque une diminution excessive du volume cérébral, de 0,5 à 1 % par an, supérieure à la diminution annuelle de 0,2 à 0,4 % observée chez le sujet normal. Cette atrophie cérébrale est corrélée significativement à l'atrophie de la rétine dont l'épaisseur diminue. Cette épaisseur peut être mesurée en ophtalmologie par la technique OCT (« Optical Coherence Tomography »). Outre une atrophie cérébrale globale, la maladie peut provoquer une atrophie focale de certaines structures cérébrales, en particulier le thalamus, le corps calleux, le cervelet et la moelle épinière. L'atrophie de celle-ci est fortement corrélée au niveau de handicap des patients.

1.2.1.1.4. Epidémiologie de la SEP

En l'absence de données belges fiables, il faut se tourner vers les données des pays avoisinants. En France, en se basant sur les données de l'Assurance Santé, la prévalence de la maladie a augmenté d'environ 30 % entre 2012 et fin 2021 et est évaluée à 197,6/100.000 habitants. Il faut noter des variations importantes entre les régions du Nord-Est et celle du Sud-Ouest. Dans les départements jouxtant la Belgique, la prévalence est d'au moins 225/100.000 habitants, ce qui conduit à une estimation de 24.750 patients belges (Pierret 2024). Cette augmentation est essentiellement liée à une espérance de vie améliorée. En effet, l'incidence de la maladie s'est révélée stable entre 2011 et 2021 et a été estimée à 6,98 nouveaux patients/an/100.000 habitants, dont 70 % de sexe féminin

(Guinebretiere 2025). Appliqué à la Belgique, ce chiffre signifierait la survenue de 770 nouveaux cas chaque année.

Le tabagisme actif est un facteur de risque de développer une SEP, ce risque étant multiplié par un facteur de 1,4 à 2 selon les études. Une étude suédoise a montré une sur-représentation des fumeurs dans le groupe SEP par rapport à un groupe contrôle de l'ordre de 20 %. En cas de poursuite du tabagisme, le passage vers la forme secondaire progressive se fait environ 10 ans plus tôt que chez les non-fumeurs (Ramanujam 2015). L'arrêt du tabagisme est le premier traitement neuroprotecteur à instaurer dans la SEP.

1.2.1.1.5. Les présentations cliniques (phénotypiques) de la SEP

Le syndrome radiologiquement isolé consiste en la découverte fortuite de lésions très suspectes d'être des plaques de SEP lors de la réalisation d'une IRM cérébrale pour un tout autre motif, tel que des maux de tête, un traumatisme crânien, une suspicion de tumeur hypophysaire… ou des symptômes relativement atypiques tels qu'une névralgie du trijumeau, des troubles paroxystiques de type dysarthrie-ataxie, une crise épileptique… Un peu plus de la moitié de ces personnes développeront des symptômes cliniques de SEP dans les 10 années qui suivent. Ce syndrome doit être d'emblée considéré comme une SEP si des plaques sont présentes dans au moins deux localisations distinctes du SNC (sur les 5 possibles) et si un critère additionnel est présent : *soit* un LCR « positif » (présence de bandes oligoclonales spécifiques ou index kappa élevé), *soit* au moins 6 lésions avec une veine centrale détectable, *soit* une dissémination temporelle (lésion prenant le contraste ou nouvelle lésion dans le suivi par IRM) (Montalban 2025).

Le syndrome cliniquement isolé concerne des personnes développant une première poussée inflammatoire dans le SNC avec une symptomatologie typique de SEP. Ce diagnostic doit être formellement retenu si des lésions sont présentes dans *au moins deux localisations typiques de SEP et* si un ou plusieurs des critères suivants sont rencontrés : un LCR positif ; au moins 6 lésions avec veine centrale détectable ; dissémination dans le temps prouvée par une lésion captant le produit de contraste ou nouvelle lésion dans le suivi ; lésions présentes dans 4 ou 5 des localisations typiques de SEP. Le diagnostic de SEP doit être aussi retenu si les lésions ne sont localisées que *dans un seul site typique de SEP* avec au moins une double positivité du LCR et de 6 lésions avec veines centrales, *ou* du LCR avec au moins une couronne paramagnétique, *ou* d'une dissémination dans le temps avec soit des lésions avec veines centrales soit avec couronnes paramagnétiques (Montalban 2025).

La SEP avec poussées et rémission, appelée aussi SEP rémittente concerne les personnes qui ont fait au moins **deux poussées cliniques** de la maladie. C'est la forme majoritaire de SEP (55 %), avec des poussées variables en fréquence et en intensité, soit complètement réversibles soit laissant des séquelles persistantes. Elles apparaissent et s'installent en quelques heures ou en quelques jours, mais jamais brutalement. Les symptômes doivent persister **plus de 24 heures en l'absence de fièvre**. Ils doivent s'accompagner d'anomalies objectives à l'examen neurologique. On peut cependant retenir le diagnostic d'une poussée de manière rétrospective si le patient en donne une description fiable et typique. Par convention, tous les symptômes apparaissant dans un intervalle de 30 jours font partie de la même poussée.

Cette forme de SEP peut être **inactive**, soit spontanément, soit grâce à un traitement immunomodulateur (statut « NEDA »), ou **active**, si des poussées cliniques surviennent et/ou si l'IRM montre de nouvelles lésions par rapport aux imageries précédentes. La fréquence des poussées diminue spontanément au cours de la maladie (- 17 % par tranches de 5 ans), mais avec l'âge, les symptômes qu'elles provoquent deviennent moins réversibles. Une proportion significative de patients n'entrera jamais en phase secondaire progressive (40 à 50 % ?).

Même dans les formes dites rémittentes, il peut y avoir une progression indépendante de la survenue de poussées désignée par l'acronyme anglais **PIRA** (« Progression Independent of Relapse Activity »). En effet, les dégénérescences axonales lors d'une poussée aiguë se manifestent de manière très retardée par rapport à la poussée, l'augmentation progressive et centrifuge des lésions chroniques actives se fait à bas bruit et insidieusement, et les plaques corticales sous-piales donnent rarement lieu à une symptomatologie aiguë.

La forme secondaire progressive de SEP survient après une première phase de poussées et de rémissions. Cette progression doit être évaluée au moins une fois par an sur base d'une échelle d'invalidité de 0 à 10, appelée **EDSS** (« Expanded Disability Status Scale ») qui est basée sur l'examen neurologique et le périmètre de marche. Elle peut être complétée par une mesure de la vitesse de marche sur 25 pieds (7,6 mètres), un test de dextérité manuelle (Nine Hole Peg Test ou NHPT) et par des tests cognitifs (en particulier le Symbol Digit Modalities Test ou SDMT). La progression doit être différenciée de l'accumulation des déficits résultant des séquelles des poussées précédentes. La notion de PIRA rend floue la distinction entre formes rémittentes et formes secondaires progressives mais rend bien compte de l'évolution naturelle de la maladie chez plus de la moitié de ces patients.

La forme primaire progressive de SEP est caractérisée par l'aggravation progressive sur 12 mois minimum, de déficits neurologiques, dès le début de la maladie en l'absence de toute poussée initiale. Elle représente 10 à 15 % des cas de SEP. Les critères diagnostiques sont les mêmes que ceux décrits pour le syndrome cliniquement isolé, mais outre une durée minimale d'évolution de 12 mois, la présence d'au moins deux lésions médullaires suffit à définir une dissémination spatiale (Montalban 2025).

Les formes juvéniles et tardives de SEP

De manière un peu arbitraire, les formes tardives de SEP débutent à l'âge de 50 ans ou au-delà, et les formes juvéniles débutent avant l'âge de 18 ans. Globalement, d'après le registre national suédois, les formes à début juvénile représentent 5 % de l'ensemble des PaSEP, les formes adultes représentent 84 % (avec un âge moyen de début le plus souvent entre 30 et 32 ans), et les formes tardives débutant après 50 ans représentent 11 % des PaSEP.

Les formes tardives sont majoritairement (75 %) des SEP rémittentes mais dans 25 % des cas, il s'agit de formes *primaires* progressives alors que celles-ci ne sont observées que dans 4,5 % des formes à début adulte. Dans ces formes primaires progressives, la prépondérance féminine est moins marquée. Il s'agira le plus souvent d'une **paraparésie** avec perturbation progressive de la marche et limitation du périmètre de marche. Même si elle débute plus tardivement, cette forme primaire progressive a un moins bon pronostic global vu la perte progressive de l'autonomie à la marche due à la présence de plaques dans la moelle épinière. Il existe aussi des formes **progressives cérébelleuses** qui provoquent des tremblements et des troubles de l'équilibre de plus en plus importants à tel point que la marche devient impossible sans qu'il y ait pour autant une perte de force dans les membres inférieurs. On connaît aussi des formes **progressives cognitives**, plus rares, où les troubles intellectuels s'aggravent progressivement alors que sur le plan physique, les déficits sont minimes ou même absents.

Les formes juvéniles débutant avant l'âge de 18 ans sont pratiquement toujours des SEP rémittentes. Elles sont caractérisées par une **nette prépondérance féminine (75 % de cas féminins)** et par des poussées souvent plus fréquentes que chez les adultes. Comme ces formes apparaissent à un âge où la maturation cérébrale se poursuit, il y aura plus rapidement une interférence avec les capacités intellectuelles, les mécanismes d'apprentissage, la mémoire, et les résultats scolaires pourront en être affectés. L'évolution des formes juvéniles ne sera pas plus rapide que celle des formes adultes, mais comme elles commencent plus tôt, des handicaps significatifs peuvent être observés une dizaine d'années plus précocement. Il y a actuellement un consensus pour traiter de manière précoce et énergique ces formes juvéniles vu leur répercussion possible sur la maturation cérébrale. Ces formes

juvéniles commencent le plus souvent après la puberté, entre 14 et 18 ans, mais certaines peuvent débuter dès l'âge de 10 ans.
Les formes bénignes ou « indolentes » de SEP ne font pas l'unanimité quant à leurs critères de définition. Leur existence est cependant bien réelle et elles ne nécessitent pas de traitements agressifs. En tenant compte des critères stricts du Registre allemand des PaSEP (EDSS égal ou inférieur à 1, absence de handicap et activité professionnelle maintenue après 15 ans de diagnostic), seuls 13 % des PaSEP présenteraient une telle forme bénigne (Ellenberger 2020).

1.2.1.1.6. Symptômes initiaux suggestifs de SEP à faire valider par un neurologue

Ils sont très variables, parfois bruyants, parfois discrets.

- *Une faiblesse d'un ou plusieurs membres*, une fatigabilité et une boiterie à la marche, un manque de force par atteinte des voies motrices centrales dites pyramidales (35 %). Ces symptômes peuvent être discrets ou relativement cachés en début de maladie, et n'apparaître qu'après un effort physique plus ou moins prolongé. C'est ainsi qu'une personne SEP peut marcher normalement sur quelques dizaines ou centaines de mètres, voire plusieurs kilomètres, puis remarquer l'apparition progressive d'un frottement du pied, une lourdeur d'une jambe, une faiblesse des releveurs du pied et un trébuchage plus fréquent. De même, à l'effort, un trouble de l'équilibre peut s'accentuer et la marche devenir plus déséquilibrée et instable. Toujours à l'effort, même réduit, peuvent apparaître des fourmillements dans les pieds remontant dans les jambes. Ces fourmillements parfois n'apparaissent qu'à l'arrêt de l'effort. Dans tous les cas ces symptômes moteurs ou sensitifs disparaissent après une période de repos relativement courte, le plus souvent en position assise. Les mécanismes de ces phénomènes relèvent de ce que l'on a appelé une « **claudication médullaire** », c'est-à-dire d'un blocage progressif des impulsions nerveuses au niveau de la moelle épinière en fonction de la demande énergétique.

- *La névrite optique* qui se traduit par une perte de l'acuité visuelle rapide, en quelques heures ou quelques jours, unilatérale, le plus souvent régressive, accompagnée d'une douleur locale lors de mouvements des yeux. Elle représente les premiers symptômes de la maladie dans 22 % des cas. Même en récupérant complètement, elle peut laisser comme séquelles intermittentes le phénomène d'Uhthoff. Il s'agit d'une baisse transitoire de la vision en cas d'augmentation même minime de la température corporelle lors d'un effort physique, d'un bain chaud, voire même de la consommation d'une boisson chaude. La névrite optique sera aussi très fréquente dans le décours de la maladie et peut récidiver soit au même œil, soit à l'autre. En cas de très mauvaise récupération, elle peut conduire à une quasi-cécité. L'atteinte infraclinique des nerfs optiques (sans symptôme ressenti) est encore plus fréquente et sera à l'origine des perturbations des potentiels évoqués visuels.

- *Des symptômes sensitifs* peuvent se manifester par des paresthésies (fourmillements, picotements, insensibilité) dans les membres ou par un engourdissement de l'hémi-face (21 %). Des paresthésies dans une main et un bras, dans un hémicorps, dans les deux membres inférieurs remontant progressivement jusqu'à la taille ou jusqu'aux seins, sont fréquemment observées. Elles ne sont pas liées à la position du membre impliqué et persistent de manière constante au-delà de 24 à 48 heures. Une sensation de décharges électriques avec irradiation le long de la colonne ou dans les membres inférieurs, provoquée par la flexion brusque du cou, est désignée sous le nom de signe de Lhermitte et est très évocatrice, mais non spécifique, de SEP. Elle doit être recherchée par l'anamnèse car elle est rarement signalée spontanément par les patients. Une névralgie du trijumeau chez un sujet jeune ou un syndrome de la main inutile (« useless hand ») par atteinte de la sensibilité proprioceptive sur plaque cervicale homolatérale, est aussi très suggestif d'une SEP.

- *Une diplopie* est également un symptôme inaugural fréquent (12 %). Cette vue double disparaît à la fermeture d'un œil, quel qu'il soit. Elle peut être due à une atteinte, dans le tronc cérébral, des fibres émergeant des noyaux oculomoteurs, ou de l'atteinte des voies nerveuses reliant les différents noyaux oculomoteurs (ophtalmoplégie internucléaire très évocatrice de SEP chez un sujet jeune). L'examen clinique montrera aussi un nystagmus particulièrement dans le regard latéral.

- *Des sensations de déséquilibre ou d'instabilité* en position debout ou à la marche peuvent caractériser le début de la maladie dans 5 % des cas.

- *Les troubles urinaires* qui seront très fréquents dans le décours de la maladie, ne sont que rarement initiaux (5 %).

- *Les troubles cognitifs* inaugurent rarement la symptomatologie. Ils seront cependant présents dans l'évolution ultérieure, chez 50 à 60 % des patients.

La SEP ne provoque jamais de surdité, ni de céphalées aiguës ou chroniques, ni de troubles sensitifs cutanés à limite nette ou selon un trajet tronculaire ou radiculaire. Les symptômes ne s'installent jamais brutalement mais en quelques heures ou quelques jours. Un cas fréquent de diagnostic différentiel est la migraine ophtalmologique avec aura sensitive, celle-ci pouvant perdurer plusieurs jours après l'épisode céphalalgique (aura prolongée). Dans les formes juvéniles, le diagnostic différentiel devra envisager la neuro-myélite optique avec anticorps anti-MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein). Dans les formes tardives, une maladie des petits vaisseaux sur hypertension et/ou diabète devra être envisagée, soit causale, soit en comorbidité.

1.2.2. Les traitements pharmacologiques spécifiques actuels de la SEP

1.2.2.1. Traitement des poussées

En cas de poussée *avec* impact significatif sur les activités de la vie quotidienne, le traitement de choix repose sur un **dérivé synthétique de cortisone** généralement donné à haute dose par voie intraveineuse, soit 1 g de méthylprednisolone par jour durant 3 à 5 jours, parfois 7 et jusqu'à 10 jours en cas de poussées très sévères. Certains auteurs utilisent le même produit aux mêmes doses mais par voie orale avec des résultats globalement similaires à ceux obtenus par voie intraveineuse. Le traitement à forte dose mais bref permet d'éviter les effets secondaires que l'on rencontre le plus souvent en cas de traitement prolongé par voie orale. Il doit cependant être réalisé sous surveillance médicale car il peut provoquer des troubles ioniques, des troubles de la tension artérielle, des palpitations cardiaques, de la nervosité, des insomnies et après l'arrêt du traitement, des douleurs tendineuses ou musculaires et une fatigue importante. Alors que les plaques actives prennent le produit de contraste de l'IRM en moyenne durant 6 à 8 semaines, un traitement par méthylprednisolone permet d'inhiber cette prise de contraste en une dizaine de jours. À noter que ce produit ne traverse pas la barrière placentaire et **peut donc être utilisé** en cas de poussées survenant **durant la grossesse**. *La cortisone n'a pas d'action préventive sur la survenue des poussées ultérieures.*

1.2.2.2. Les traitements immunomodulateurs spécifiques de la SEP

Ils sont utilisés dans les formes avec poussées et rémission et dans les formes secondaires progressives actives. Seul l'ocrélizumab est reconnu dans les formes primaires progressives. Ces traitements peuvent être divisés en 4 catégories suivant leurs modes d'action :

1° les médicaments **modulant le fonctionnement du système immunitaire** dans le sens d'une meilleure régulation : les interférons β (Betaferon, Rebif, Avonex, Plegridy) ; l'acétate de glatiramère (Copaxone) ; le fumarate de diméthyle (Tecfidera).

2° les médicaments **inhibant** de manière ciblée **la prolifération des lymphocytes activés** : le tériflunomide (Aubagio) ; la cladribine (Mavenclad)

3° les médicaments **interférant avec la circulation des lymphocytes** : le natalizumab (Tysabri) ; le fingolimod (Gilenya) ; l'ozanimod (Zeposia) ; le siponimod (Mayzent) ; le ponésimod (Ponvory).

4° les médicaments **détruisant une population particulière de lymphocytes** : l'alemtuzumab (Lemtrada), l'ocrélizumab (Ocrevus), l'ofatumumab (Kesimpta), l'ublituximab (Briumvi)

Les immunosuppresseurs aspécifiques tels que le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate, la mitoxantrone, … ne sont plus utilisés dans le traitement de la SEP. Les traitements immunomodulateurs actuels sont toujours utilisés en monothérapie.

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues dans le cadre d'une SEP sévère a fait l'objet d'un consensus et d'un protocole précis au niveau belge (Laureys 2018).

1.2.2.3. Les médicaments non spécifiques de la SEP, pertinents dans les traitements symptomatiques

1. Antispastiques : baclofène (Lioresal), tizanidine (Sirdalud), cannabinoïde (Sativex), toxine botulique (Botox)

2. Instabilité vésicale : oxybutynine, toltérodine (Detrusitol), solifénacine (Vesicare), fésotérodine (Toviaz), …

3. Douleurs neuropathiques : gabapentine (Neurontin), prégabaline (Lyrica), carbamazépine (Tegretol), amitriptyline (Redomex), duloxétine, …

4. Anti-dépresseurs : famille des ISRS : citalopram (Cipramil), escitalopram (Sipralexa), sertraline (Serlain), …

5. Aide à la marche : fampridine (Fampyra)

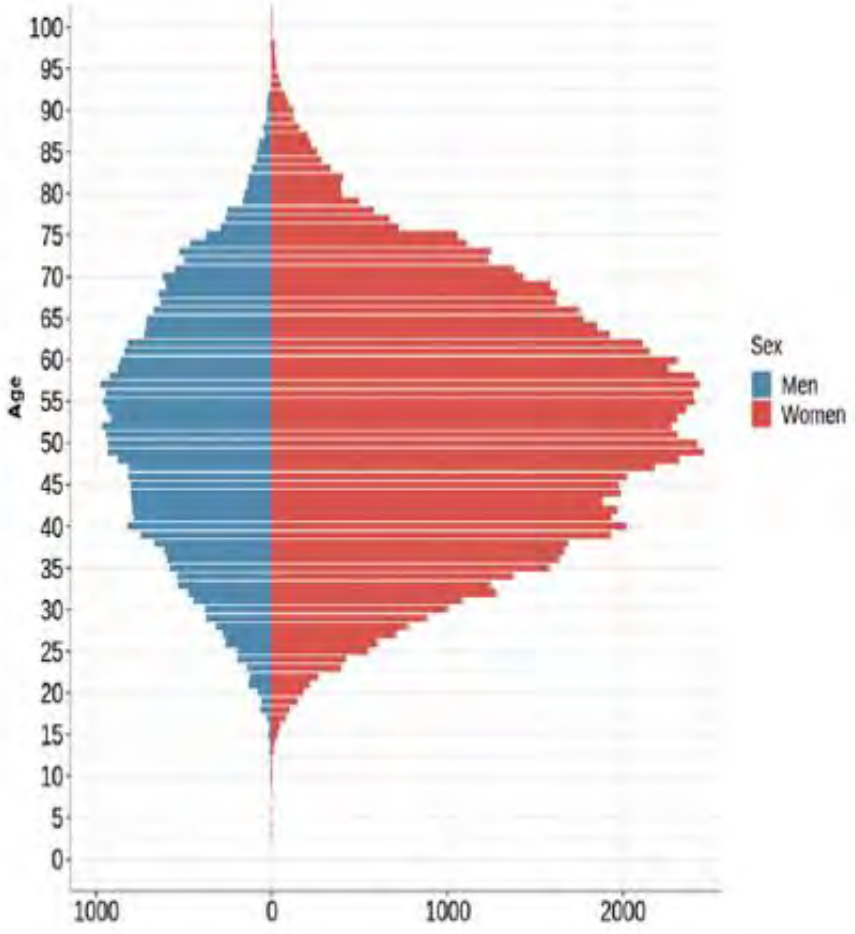
1.3. Conclusion du jury

1.3.1. Quelles sont les principales caractéristiques pathologiques/phénotypiques de la SEP ?

1.3.1.1. Quelle est la physiopathologie de la SEP ?

La SEP est généralement diagnostiquée vers l'âge de 32 ans (moyenne mondiale) et touche principalement les femmes : 67 % des PaSEP sont des femmes.

Figure 2. Pyramide des âges de la population française atteinte de SEP au 31 décembre 2021 (n=134 062) (Présentation Sindic 2025) (voir également la vidéo)



La SEP se caractérise par un **dérèglement du système immunitaire**. Il en résulte des **lésions inflammatoires focales** (plaques) dans le système nerveux central (SNC) et une **neurodégénérescence**, induite par cette inflammation, qui se traduit par une destruction des neurones et de leurs ramifications (axones).

Dérèglement du système immunitaire
Il est généralement admis que la SEP est une maladie auto-immune du SNC.
Le système immunitaire se compose de deux sous-groupes, le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif. Le système immunitaire inné (cellules dendritiques, monocytes, macrophages,

microglies) n'est pas spécifiquement dirigé contre une cible particulière. Le système immunitaire adaptatif comprend principalement des lymphocytes dirigés contre un antigène spécifique.
Dans des conditions normales, il n'y a pratiquement pas de lymphocytes dans le cerveau, qui est protégé par la barrière hémato-encéphalique (BHE). Pour franchir la BHE, le ***lymphocyte doit être activé***. Des lymphocytes activés se retrouvent dans le SNC des PaSEP.
On ignore comment et où ces lymphocytes sont activés chez ces personnes.

- Il existe une prédisposition génétique (IMSGC 2019).
- Une infection préalable par le virus EBV est requise mais ne suffit pas à elle seule (Bjornevik 2022).
- L'EBV devient latent dans les lymphocytes B.

Il semble que les lymphocytes T producteurs de cytokines et les lymphocytes B mémoires soient conjointement impliqués dans la physiopathologie de la SEP (Panitch 1987, Hauser 2008, Jelcic 2025). Dans des conditions normales, l'activation et la prolifération de ces cellules sont inhibées par d'autres lymphocytes B et T, les régulateurs. Cette ***immunorégulation*** est altérée en cas de SEP.
Le ***mimétisme moléculaire*** peut également jouer un rôle : des fragments viraux (comme ceux de l'EBV) ressemblant aux protéines de la myéline déclenchent ainsi une réaction croisée du système immunitaire (Vietzen 2024).

Une maladie inflammatoire du SNC
Une fois activés, les lymphocytes auto-immuns peuvent traverser la BHE et envahir le SNC. Cela se produit souvent autour des petits vaisseaux sanguins veineux. Ceux-ci sont souvent identifiables au centre d'une plaque sur une IRM du cerveau.
Les lymphocytes T activés libèrent des cytokines (telles que l'interféron gamma, l'interleukine-17) lorsqu'ils reconnaissent leur cible. Cela attire d'autres lymphocytes et monocytes. Les monocytes se transforment en macrophages activés qui produisent des radicaux libres, entraînant la destruction de la myéline.
Les lymphocytes B produisent des auto-anticorps dans le SNC et maintiennent l'activation des lymphocytes T.

Par conséquent, l'***inflammation*** provoque une ***démyélinisation***. Cette zone de démyélinisation forme une plaque. La conduction électrique y est ralentie, ce qui entraîne l'apparition des symptômes. Les plaques se retrouvent dans 5 régions du SNC (périventriculaire, corticale/sous-corticale, nerf optique, cervelet/tronc cérébral, moelle épinière).

Il existe trois types de plaques :

- Les plaques actives contiennent de nombreuses cellules inflammatoires et captent le contraste.
- Les plaques chroniques actives présentent une cicatrisation centrale et une inflammation périphérique. Elles ne captent pas de contraste.
- Les plaques chroniques inactives sont constituées uniquement de tissu cicatriciel.

Neurodégénérescence provoquée par l'inflammation locale avec répercussions à distance
La destruction des neurones et des axones ne commence pas seulement à un stade avancé de la maladie, mais joue déjà un rôle au début de la maladie à la suite de l'inflammation aiguë (Trapp 1998). Il en résulte une dégénérescence wallérienne (en aval de la fibre nerveuse), mais aussi une dégénérescence rétrograde (en amont), qui peut remonter jusqu'au corps cellulaire et provoquer sa destruction (Dziedzic 2010). Ces deux processus peuvent en outre s'étendre de manière trans-synaptique. Cette perte neuronale et axonale entraîne une perte de tissu cérébral même en dehors des plaques visibles, est en lien avec la majoration des déficits cliniques dans la phase progressive de la maladie et est à l'origine de séquelles irréversibles.

1.3.1.2. Quelles sont les présentations cliniques qui peuvent être suspectes de SEP et celles qui ne le sont pas ?

Présentations cliniques potentiellement suspectes de SEP

Les symptômes ci-après sont fréquents dans la SEP. Ces symptômes sont particulièrement suspects de SEP lorsqu'ils touchent de jeunes adultes et ne s'expliquent pas par d'autres pathologies :

1. Troubles moteurs (± 35 %)

- Faiblesse dans un ou plusieurs membres.
- Fatigabilité (incapacité à poursuivre des activités).
- Troubles de la marche.
- Les plaintes peuvent apparaître ou s'accentuer après un effort physique.
- Une amélioration temporaire après une période de repos peut être observée (claudication médullaire).

2. Névrite optique (± 22 %)

- Diminution progressive et persistante de l'acuité visuelle d'un œil en l'espace de quelques heures ou de quelques jours.
- Accompagnée ou non de douleurs lors de mouvements oculaires.
- Baisse temporaire de la vision en cas de chaleur ou d'effort (phénomène d'Uhthoff) pouvant persister après le rétablissement.
- Ne survient pas uniquement en début de maladie, mais aussi au cours de celle-ci, avec récidives possibles.

3. Troubles sensitifs (± 21 %)

- Paresthésies (picotements, engourdissements) dans les membres ou au visage.
- Troubles sensitifs non liés à la position et persistants au-delà de 24 à 48 heures.
- Signe de Lhermitte (sensation électrique le long de la colonne vertébrale ou des membres lors d'une flexion brusque du cou).
- Syndromes sensitifs atypiques tels que :
  - la névralgie du trijumeau chez les sujets plus jeunes ;
  - la main inutile ou « useless hand » (altération de la proprioception due à des lésions cervicales).

4. Diplopie (± 12 %)

- Disparaît en fermant un des deux yeux.
- L'ophtalmoplégie internucléaire (OIN) est très évocatrice de la SEP chez les jeunes sujets : cliniquement, un nystagmus spécifique se produit lorsque le regard est orienté vers la gauche ou la droite. Il s'agit d'un nystagmus de l'œil abducteur lors d'un regard latéral associé à une adduction limitée de l'œil controlatéral.

5. Troubles de l'équilibre (± 5 %)

6. Troubles urologiques (± 5 %)

- Surviennent généralement dans une phase ultérieure, mais rarement comme premier symptôme.

7. Troubles cognitifs

- Constituent rarement le premier symptôme, mais ils sont présents dans 50 à 60 % des cas après un certain temps.

Présentations cliniques non suspectes de SEP

Les symptômes ci-après ne correspondent **pas** au profil de la SEP et sont plutôt suggestifs d'autres pathologies :

- **Apparition soudaine de symptômes** (la SEP se développe en quelques heures, voire en quelques jours, jamais de manière aiguë).
- **Maux de tête** : la SEP n'engendre pas de maux de tête aigus ou chroniques.
- **Perte auditive** : n'est pas associée à la SEP.
- **Troubles sensitifs nettement délimités ou suivant un schéma radiculaire.**

1.3.1.3. Quand faut-il consulter un neurologue ?

L'orientation vers un **neurologue est indiquée** dans les cas suivants :

- Présence de **symptômes neurologiques évoluant progressivement**, **sans amélioration** dans les 24 à 48 heures et en l'absence de fièvre.
- **Premiers symptômes neurologiques/Syndrome cliniquement isolé (SCI)** suggestif de SEP (comme décrit ci-dessus).
- **Syndrome radiologiquement isolé** (SRI) : découvertes fortuites lors d'une IRM du cerveau qui sont suspectes de SEP, même en l'absence de symptômes.
- **Symptômes atypiques chez de jeunes sujets** tels qu'une névralgie du trijumeau.
- Pensez aussi aux **formes tardives** de SEP si des symptômes suggestifs de SEP apparaissent après l'âge de 50 ans.
- **En cas de doute diagnostique** ou si les symptômes peuvent s'inscrire dans le spectre de la SEP, par exemple migraine avec aura prolongée (> 24 heures).

(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)

1.3.2. Quels sont les traitements pharmacologiques spécifiques actuels de la SEP ?

Traitement des poussées

En cas de poussée ayant un impact significatif sur le fonctionnement quotidien, le traitement de choix consiste en un dérivé synthétique de la cortisone. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Celui-ci est généralement administré à forte dose par voie intraveineuse : 1 g de méthylprednisolone par jour pendant 3 à 5 jours, éventuellement prolongé jusqu'à 7 à 10 jours en cas de poussées très graves. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Il est également possible d'administrer la même dose par voie orale, avec des résultats généralement comparables. (Le Page 2015) *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation faible)*

Il est à noter que la cortisone n'a pas d'effet préventif contre les poussées futures. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

La méthylprednisolone ne traverse pas le placenta et peut donc être utilisée sans danger en cas de poussées pendant la grossesse.

Traitements immunomodulateurs spécifiques de la SEP

Les traitements ci-après sont utilisés dans les formes avec poussées et rémissions, ainsi que dans les formes secondaires progressives actives. Seul l'ocrélizumab est reconnu dans les formes primaires progressives de la SEP.

Les traitements sont divisés en quatre catégories selon leur mécanisme d'action :

1. Les médicaments modulant le fonctionnement du système immunitaire (meilleure régulation) :
    - Les interférons-β : Betaferon, Rebif, Avonex, Plegridy
    - L'acétate de glatiramère : Copaxone
    - Le fumarate de diméthyle : Tecfidera
2. Les médicaments inhibant de manière ciblée la prolifération des lymphocytes activés :
    - Le tériflunomide (Aubagio)
    - La cladribine (Mavenclad)
3. Les médicaments interférant avec la circulation des lymphocytes :
    - Le natalizumab (Tysabri)
    - Les modulateurs de la S1P
        - Le fingolimod (Gilenya)
        - L'ozanimod (Zeposia)
        - Le siponimod (Mayzent)
        - Le ponésimod (Ponvory)
4. Les médicaments détruisant une population spécifique de lymphocytes :
    - Les anti-CD52
        - L'alemtuzumab (Lemtrada)
    - Les anti-CD20
        - L'ocrélizumab (Ocrevus)
        - L'ofatumumab (Kesimpta)
        - L'ublituximab (Briumvi)

Les anciens immunosuppresseurs non spécifiques tels que le cyclophosphamide, l'azathioprine, le méthotrexate et la mitoxantrone ne sont plus utilisés dans le traitement de la SEP.

Les traitements immunomodulateurs actuels sont toujours utilisés en monothérapie.

1.3.3. Quels sont les médicaments non spécifiques de la SEP qui sont pertinents dans le traitement de la SEP ?

Outre les traitements spécifiques, plusieurs médicaments non spécifiques de la SEP jouent un rôle important dans le traitement symptomatique de la SEP.

Pour traiter la **spasticité**, on utilise des médicaments tels que le baclofène, la tizanidine, les cannabinoïdes et la toxine botulique (botox).

Pour les **problèmes vésicaux**, des médicaments tels que l'oxybutynine, la toltérodine, la solifénacine et la fésotérodine peuvent être utilisés. (Voir aussi 3.3.1.1.)

La **douleur neuropathique** est souvent traitée par la gabapentine, la prégabaline, la carbamazépine, l'amitriptyline ou la duloxétine.

Pour les **symptômes dépressifs**, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) tels que le citalopram, l'escitalopram et la sertraline peuvent être prescrits.

Enfin, la fampridine peut être utilisée comme **médicament pour soutenir la marche** des PaSEP.

(Pour les détails du traitement, voir la conclusion du jury sur les symptômes invisibles au point 3.3.)

Partie 2. Suivi du traitement de 1re ligne

Questions pour le jury :

Comment suivre le traitement de 1re ligne ?

- Comment les médecins généralistes peuvent-ils suivre le traitement de la SEP ?
  - Que peuvent faire les médecins généralistes eux-mêmes dans le suivi et le traitement de la SEP ?
  - Quand est-il nécessaire de demander conseil ou de s'adresser à un spécialiste ?
  - Comment reconnaître les exacerbations (poussées) de la SEP et quelles sont les mesures à prendre dans ce cas ?
- Comment les médicaments contre la SEP affectent-ils la numération sanguine et quand un résultat est-il anormal ?
- Quelles sont les implications des médicaments contre la SEP en matière de vaccinations ?
- Quels sont les effets indésirables les plus courants des médicaments contre la SEP, à court et à long terme ?

2.1. Que dit l'étude de la littérature ? *(voir également la vidéo)*

2.1.1. Summary and comparisons of recommendations from guidelines

2.1.1.1. Role of primary care in MS

What can a general practitioner (GP) do themselves in the follow-up and treatment of MS?

Most of the recommendations made in the NICE 2022 guideline are aimed at non-specialist healthcare providers unless specified.

The recommendations in the Dutch FMS 2023 guideline and the German AWMF 2024 guideline are aimed at MS specialists.

However, none of the guidelines outline specific responsibilities for the general practitioner in the follow-up or treatment of multiple sclerosis.

The NICE 2022 guideline mentions the "primary healthcare team" as part of a coordinated multidisciplinary team, which may also include MS nurses, neurologists, physiotherapists with expertise in MS, occupational therapists, speech and language therapists, psychologists, dietitians, social care, continence specialists, specialist neuropharmacists or specialist MS pharmacists, and specialists in rehabilitation medicine.

The NICE 2022 guideline recommends to offer the PwMS an appropriate **single point of contact** with **knowledge of MS services** to coordinate care and help them access services. Depending on local resources, this could be a GP.

In the Dutch FMS 2023 guideline, this coordinating role is specifically assigned to the **MS nurse.**

Additionally, it is *implied* in the NICE 2022 guideline that the GP could be involved in:
Providing (basic) patient information, ensuring a yearly comprehensive review of all aspects of their care (although it is specified that the review itself should be carried out by healthcare professionals with expertise in MS), diagnosing and initial management of symptoms like fatigue and pain, management of relapses and referral and communicating with the MS team.

The NICE 2022 guideline does not make recommendations aimed at non-specialist healthcare professionals regarding the monitoring of disease-modifying therapy (DMT).

Referral to a specialist

According to the NICE 2022 guideline, referral is recommended in (but not limited to) the following situations:

Referral to an MS Specialist (neurologist)

- for the diagnosis of MS;
- for advice on the management of relapses (see the part on management of relapses for details);
- when the patient wishes to try medication for fatigue;
- for prescribing certain second-line medications for neuropathic pain.

Referral to a healthcare professional with expertise in MS

- for a follow-up appointment within 6 weeks after diagnosis;
- for a yearly comprehensive review of all aspects of care;
- for information and counselling about family planning (see chapter on family planning);
- for information and support regarding advanced MS and end of life care.

Because DMT and monitoring of DMT is not discussed in this guideline, it is implied that their initiating and follow-up are the responsibility of specialist services.

2.1.1.2. Recognizing and Managing MS Exacerbations in primary care

Role of primary care

The role of primary care in the diagnosis and management of an MS relapse is not addressed in the Dutch FMS 2023 and German AWMF 2024 guideline, as these guidelines target specialist care.

While the NICE 2022 guideline does not explicitly outline a role for primary care in the MS care pathway, it implicitly allows for one. NICE recommends developing local guidance and care pathways for timely relapse treatment and follow-up.

Depending on how services are organized locally, the NICE 2022 guideline leaves room for primary care to potentially contribute to the following elements of MS relapse care:

- Recognizing (potential) relapses
- Ruling out infection (especially UTI and respiratory tract infection)
- Discussing diagnosis and indication for therapy with an MS specialist
- Initiating oral high-dose corticosteroid treatment after discussion with MS specialist
- Providing patients with information about side effects of treatment
- Communicating with the MS multidisciplinary team about the relapse

Diagnosis of relapse

The German AWMF 2024 guideline and NICE 2022 provide similar definitions of a relapse, containing the following elements:

- new symptoms or worsening of existing symptoms lasting at least 24 hours;
- >30 days since previous relapse,
- not caused by infection or other cause

The NICE 2022 guideline recommends to rule out infection (focusing on UTI and respiratory tract infection) and to discuss diagnosis and indication for therapy with an MS specialist.

Indication for treatment

Both the German AWMF 2024 and NICE 2022 guidelines suggest that treatment is not indicated for every MS relapse.

The German AWMF 2024 guideline recommends to base indication on the severity of the symptoms, as well as the tolerability and efficacy of previous steroid therapies, comorbidities, and relative contra-indications.

The German AWMF 2024 guideline recommends the following investigations before ~~a~~ initiating treatment for an MS relapse:

- Neurological examination with the best possible quantification of deficits (including EDSS)

- Exclusion of an infection (clinical, laboratory) as a possible explanation for the symptoms or contraindication for high-dose steroid therapy
- Blood glucose levels, electrolytes
- MRI diagnostics if the clinical situation is unclear
- Pregnancy test if the status is unclear

The NICE 2022 guideline states that steroid treatment is indicated in relapses that affect the person's ability to perform their usual tasks. **The NICE 2022 guideline recommends (for non-specialists) to discuss the diagnosis and indication for treatment with an MS specialist.**

Timing
NICE 2022 recommends to offer treatment as early as possible and within 14 days of onset of symptoms. The German AWMF 2024 guideline recommends to treat as soon as possible after onset of symptoms.

Dose
All three guidelines recommend high-dose methylprednisolone to treat an MS relapse.

The NICE 2022 guideline recommends oral methyprednisolone 0.5 g/day for 5 days; and IV 1g daily for 3 to 5 days as an alternative.

The German AWMF 2024 guideline gives a dose range for oral or IV routes: 500–1000 mg/day for 3–5 days.

NICE 2022 specifically recommends AGAINST using lower doses than 500 mg/day for 5 days.

IV or oral administration
The Dutch FMS 2023 and NICE 2022 guidelines recommend to treat the patient at home with oral methylprednisolone, with IV methylprednisolone being an alternative when hospitalization or extra monitoring is warranted, or in whom oral steroids have failed or are not tolerated.

The German AWMF 2024 guideline considers IV treatment to be the standard, but oral methylprednisolone an equivalent alternative.

Practical consideration during treatment
The German AWMF 2024 guideline advises morning administration to reduce sleep disturbances and recommends monitoring blood pressure, glucose and electrolytes during and after treatment.

Patient information
The NICE 2022 guideline recommends to discuss the benefits and risks of steroid treatment with the patient.
Both the German AWMF 2024 and NICE 2022 guidelines recommend to inform the patient about side effects of high-dose steroid treatments, including temporary effects on mental health and worsening blood glucose control in diabetes.

The NICE 2022 guideline recommends to give this information in a format that the patient (or their family members or carers) can take home.

The NICE 2022 guideline recommends AGAINST giving people with MS a supply of steroids to self-administer at home for future relapses.

Communication between primary and specialist care
The NICE 2022 guideline recommends that the MS multidisciplinary team is notified about the relapse and treatment to guide disease-modifying therapy decisions.

2.1.1.3. Common side effects of MS drugs

Before initiating disease modifying therapy (DMT), Dutch FMS 2023 recommends to:

- **Reassess whether the indication** for starting the treatment is appropriate.
- **Confirm with the patient** that they agree with the decision to start the disease-modifying therapy, that they understand the indication and possible side effects.
- Check for any **contraindications** or potential **drug interactions** *
- Check for any signs (including from medical history) of **active infections or malignancies**. Treat these, where possible, before initiating disease-modifying therapy.

During treatment with DMT**, Dutch FMS 2023 recommends to:**

- **Ask the patient** whether they are experiencing any **side effects**, including (recent) infections.
- Perform **additional investigations** at the recommended intervals*
- **If infections and/or malignancies** occur, **consider (temporarily) discontinuing** the DMTs, weighing the risks of MS reactivation against the need to treat the infection, malignancy, or other condition.
- Consider the possibility of **progressive multifocal leukoencephalopathy** (PML) or carry-over PML, and conduct further diagnostics and treatment if needed.

***Note from bibliography group**: for information on specific medication, see also
"Tabel: Middel-specifieke handelingen bij screening en monitoring van ziektemodulerende behandeling bij MS, in aanvulling op optimalisatie van vaccinatiestatus" and
"Tabel: Overzicht van ziektemodulerende middelen met contra-indicaties, risico's en adviezen voor monitoring (update: tabel 5.1) " chapter 8.3.1 of the Appendix (full document)

According to the Dutch FMS 2023, DMTs for multiple sclerosis are associated with the following adverse effects (*not formal recommendations*).

Hematological Disorders

Many DMTs cause blood count abnormalities, often tied to their mechanism of action.

- **Lymphopenia** is common and can increase infection risk. Agents like alemtuzumab, cladribine, dimethyl fumarate, ocrelizumab, and ofatumumab (which deplete lymphocytes) carry higher risks than interferon-β or S1P modulators (which cause redistribution).
  Severe lymphopenia (grade 3 (200-500 cells/mm^3) and grade 4 (<200 cells/mm^3)) requires enhanced infection monitoring, initiating antiviral prophylaxis, and potential treatment delays or discontinuation.
  Natalizumab may increase lymphocyte counts in peripheral blood due to redistribution.
- **Thrombocytopenia and thrombotic microangiopathy** can occur with interferon-β, alemtuzumab, and teriflunomide.
- **Anemia** is relatively common with interferon-β, natalizumab, alemtuzumab and teriflunomide.

Infections:

- Most DMTs raise the risk of common infections (e.g., respiratory or urinary tract infections). Individual factors such as frequent sexual contacts, travel to high-infection areas, residence or working in asylum centers, older age, comorbidities, prior immunosuppression, or severe disability can increase susceptibility.

- Glatiramer acetate and interferon-β are not linked to increased infection risks.
- Alemtuzumab, natalizumab, S1P receptor modulators, cladribine and anti-CD20 therapies carry a higher risk of specific infection:
    - **herpesvirus infections** (HSV, VZV, CMV), which can occasionally be more severe or even life-threatening;
    - **opportunistic infections**, such as listeria meningitis, cryptococcal meningitis, and nocardiosis;
    - **reactivation of latent infections**, including TBC, HBV, and possibly HPV;
    - **rare viral CNS complications**, including PML and GCN (e.g. natalizumab-treated JC virus-seropositive patients).

Immunogenicity
Anti-drug antibodies (ADAs) can develop against any disease-modifying therapy. The likelihood varies per drug, increases with patient age, and depends on the degree of humanization (monoclonal antibodies). ADAs may manifest as infusion-related reactions or disease exacerbations. Clinically relevant ADAs have been demonstrated for natalizumab and interferon-β.

Autoimmune Diseases
Alemtuzumab can induce autoantibodies and autoimmune diseases in 30–40 % of patients, typically 2–3 years after initiation.

Malignancies
While current data are inconclusive, a slightly increased cancer risk cannot be excluded.
- **Skin cancers** (basal cell carcinoma, melanoma) are reported with S1P modulators.
- Associations with cancer have been described for natalizumab, interferon-β, dimethyl fumarate, and fingolimod.

Cardiovascular Effects
- S1P modulators may cause bradycardia or conduction disturbances. The EMA recommends performing an ECG before starting these medications.
- Alemtuzumab has been linked to tachycardia, chest pain, and rare cardiac/cerebrovascular events.
- Blood pressure changes (hypertension/hypotension) may occur with S1P modulators, teriflunomide, and alemtuzumab. Blood pressure monitoring and treatment if indicated are recommended.

Liver function
Several DMTs (Interferon-β, S1P modulators, teriflunomide, dimethyl fumarate, cladribine, glatiramer acetate, and natalizumab) can cause serious liver injury, including acute liver failure. Most severe cases occur within the first six months. The risk is higher in patients with liver disease, alcohol use, or concurrent hepatotoxic drugs.

Thyroid function
Thyroid dysfunction may occur with the use of interferon-β-1. It is recommended to determine thyroid function at the start of treatment and during the first year and, if abnormal, every 6 to 12 months after the start of treatment.
Alemtuzumab-associated thyroid disorders are frequently described (one third of users).

Others
- Interferon-β has been associated with nephrotic syndrome.
- S1P modulators may cause macular edema, particularly in diabetic patients, as well as a decreased FEV1 and DLCO.

For additional details: see also the tables included in the full document summarizing medication-specific actions for screening and monitoring DMTs, including blood tests, as well as medication-specific contraindications, risks, and recommendations.

The French Urinary 2020 guideline specifically assessed the **risk of urinary tract infection** associated with the different treatments used in multiple sclerosis."

- Treatments with interferon-β, glatiramer acetate, teriflunomide, dimethylfumarate, fingolimod, cladribine natalizumab, ocrelizumab, mycophenolate mofetil, azathioprine and fampridine (Level B, Appropriate, strong agreement), as well treatments with plasma exchange and high doses of methyl-prednisolone (Level C, Appropriate, strong agreement) are **NOT associated** with an increased risk of developing a urinary tract infection
- Regarding ocrelizumab, due to the effect of anti-CD20, the risk of infection was increased in cases of hypogammaglobulinemia (expert recommendation, Appropriate, strong agreement)
- Treatments with mitoxantrone, alemtuzumab, cyclophosphamide and rituximab **are associated** with an increased risk of developing a urinary tract infection (Level B, Appropriate, strong agreement)

Adverse effects are also reported from our other sources in the 'Safety' section.

2.1.1.4. Vaccination Considerations with MS Treatment

The ECTRIM/EAN 2023 guidelines provide a comprehensive and detailed guideline on vaccine safety and efficacy as well as general vaccination strategies, including recommendations for specific sub-populations (children, pregnant women, older adults, and international travellers).

The Dutch FMS 2023 guideline also addresses vaccination, delivering a similar but more concise message concerning the screening before initiating treatment and the immunization strategy.

The FR MS Pregnancy 2022 guideline focuses on pregnant women and includes recommendations not only for this population, but also for vaccination during breastfeeding and in infants.

NICE 2022 refers exclusively to the *Green Book*, which outlines the UK vaccination schedule; therefore, its details are not reproduced here. However, in the chapter "*Additional Safety Information*", reference is made to the Advisory Report 9158 of the **Superior Health Council (SHC)** (Superior Health Council 2019), which provides scientific advice underpinning the Belgian vaccination policy, and specifically addresses vaccination in immunodeficient or chronically ill children and adults.

Other guidelines did not address vaccination.

ECTRIM/EAN 2023

<u>Safety and efficacy of vaccines</u>
Live-attenuated vaccines can be safely used in MS patients without DMTs or in those receiving immunomodulatory treatments (interferons [IFNs] or glatiramer acetate [GA]) but should be avoided in patients receiving the following therapies: dimethyl fumarate [DMF]; teriflunomide; sphingosine-1-phosphate [S1P] modulators; natalizumab; cladribine; alemtuzumab; or anti-CD20 monoclonal antibodies.

People with MS receiving some immunosuppressive therapies (S1P modulators, or anti-CD20 monoclonal antibodies or alemtuzumab and cladribine before immune reconstitution) should receive counseling about the risk of diminished protection after vaccination and the need to follow other protective strategies against infections.

General immunization strategy

Recommendation 1. An evaluation of the immunization status is recommended for all MS patients, regardless of initial therapeutic plans, as part of the disease management strategy to minimize risks.

Recommendation 2. Care providers should inform patients about the importance of immunization and the risks of not vaccinating. Patients' opinions, values, and preferences should be considered, including the possibility of declining vaccination, to define a personalized immunization plan for each patient.

Recommendation 3. Vaccination should be performed at the time of diagnosis or in the early stages of the disease to prevent future delays in the initiation of therapies.

Recommendation 4. In order to define the vaccination plan, it is essential to:

(i) document the patient's past, current, and, if planned, future therapies and

(ii) establish vaccination needs based on the patient's natural immunity, vaccine history, as well as the results of the pre-vaccine serological tests: varicella, measles, mumps, rubella (MMR), tetanus, hepatitis B, and other infections according to the local epidemiological context.

Recommendation 5. The specific vaccination guidance according to the prescribing instructions for each of the DMTs should be followed, considering the treatment-specific infectious risks, the epidemiological context and the local immunization requirements.

Recommendation 6. In MS patients who are experiencing a relapse, vaccination should ideally be delayed until clinical resolution or stabilization.

Recommendation 7. Physicians should reassess the vaccination status of PwMS before prescribing any immunosuppressive therapy (DMF, teriflunomide, S1P modulators, natalizumab, cladribine, alemtuzumab, or anti-CD20 monoclonal antibodies).

Recommendation 8. For non-treated MS patients or those receiving immunomodulatory treatment (IFNs or GA) who are planning to start any immunosuppressive therapy (DMF, teriflunomide, S1P modulators, natalizumab, cladribine, alemtuzumab, or anti-CD20 monoclonal antibodies) timing of vaccination should be adjusted:

(i) Inactivated vaccines can be administered any time, but ideally at least 2 weeks before treatment onset to ensure a complete immune response;

(ii) Live-attenuated vaccines should be administered at least 4 weeks before treatment onset, and 6 weeks before for ocrelizumab and alemtuzumab.

Recommendation 9. For MS patients planning to start any immunosuppressive therapy, accelerated vaccination schedules can be proposed when available and if needed.

Recommendation 10. Live-attenuated vaccines:

(i) can be safely used in MS patients without DMT or those receiving immunomodulatory treatments (IFNs or GA);

(ii) should ideally be avoided in MS patients receiving DMF and natalizumab because of the potential risk of developing vaccine-related infections. In very exceptional cases, such as a high risk of infection, vaccination with live-attenuated Vaccines could be considered if the potential risk of acquiring the infection is superior to the risk of developing vaccine-related infections;

(iii) should be avoided in MS patients receiving DMF* (*If absolute lymphocyte counts < 800/mm^3 (Grades 2 and 3 lymphopenia)), teriflunomide, S1P modulators, anti-CD20 monoclonal antibodies, and before immune restoration for cladribine and alemtuzumab because of the potential risk of developing vaccine-related infections.

Recommendation 11. MS patients receiving immunosuppressive therapies that are non-immune against measles and/or VZV should be informed that, in case of a risk exposure to measles and/or chickenpox, they should seek medical advice immediately, and a post-exposure prophylaxis with Ig should be offered.

Recommendation 12. For MS patients who are treated with anti-CD20 immunosuppressive therapies every 6 months, inactivated vaccines should ideally be administered, if the clinical situation allows it, at least 3 months after the last anti-CD20 treatment and 4–6 weeks before the next infusion to optimize vaccine responses.

(i) Measurement of vaccine-induced antibody titers in an optimal
interval of 1–2 months after the last dose of the vaccine is suggested for hepatitis B, tetanus, measles, mumps, and varicella to check whether they have mounted a protective immune response, according to accepted cut-off levels;
(ii) In the case of attenuated live vaccines, the serological response should be confirmed before starting the immunosuppressive therapy;
(iii) In case of insufficient response, consider administering a booster dose of the vaccine. For hepatitis B, a complete revaccination with an adjuvanted or high antigenic load vaccine is recommended.

Recommendation 14. MS patients who do not mount a protective immune response to hepatitis B after two complete courses of vaccination should be informed that, in the situation of a risk exposure to the virus, they should seek medical advice immediately, and post-exposure prophylaxis with Ig should be offered.

Recommendation 15. In MS patients who receive a short-term pulse of high-dose steroid treatment, live-attenuated vaccines should be postponed for 1 month. Ideally, inactivated vaccines should also be delayed for 1 month but can be administered any time.

Recommendation 16. In MS patients who stop receiving immunosuppressive therapies, inactivated vaccines can be administered any time, but preferably after immune restoration to maximize vaccine responses.

Recommendation 17. In MS patients who stop receiving immunosuppressive therapies, live-attenuated vaccines should only be administered after a safety interval that ensures immune restoration is met.

Recommendation 18. Adult patients with MS should receive those vaccines included in the routine vaccination schedule for the general population unless there is a specific contraindication.

Recommendation 19. MS patients, especially those who are candidates for/or on immunosuppressive therapies or those with a significant disability, should receive yearly influenza vaccination, following general recommendations.

Recommendation 20. MS patients who are candidates for/or on immunosuppressive therapies or those with a significant disability should receive pneumococcal vaccination, following general recommendations for immunosuppression (following guidelines applicable in each country; age and/or comorbidities should also be considered in the indication of pneumococcal vaccination).

Recommendation 21. In MS patients who are candidates for/or on immunosuppressive therapies, other vaccines with more restrictive indications should be considered:

(i) Human papillomavirus (HPV) vaccine in women and men with MS who are scheduled to receive treatment with alemtuzumab, S1P modulators, cladribine, or anti-CD20 monoclonal

antibodies, and have not already received the vaccine previously, independently of their age (in some countries, there can be limitations regarding age);
(ii) Herpes zoster recombinant vaccine in patients over 18 years of age * (*With a background of chickenpox disease or live-attenuated varicella vaccination (otherwise consider varicella immunization)) who are scheduled to receive any treatment with a high risk of herpes infections such as cladribine, alemtuzumab, S1P modulators, natalizumab, and anti-CD20 monoclonal antibodies (in some countries, there can be limitations regarding age);
(iii) Hepatitis B in non-immune high-risk patients, especially those who are scheduled to receive treatment with anti-CD20

Recommendation 22. In people with MS receiving immunosuppressive therapies vaccination for household and healthcare professional contacts should be recommended:
(i) with influenza vaccines for all and
(ii) with MMR and/or varicella vaccines for those non-immune to measles and/or varicella (through vaccination or natural immunity) and if the patient is not adequately protected against these infections.

Note from the bibliography group: Tables 1 and 2 as well as figure 1, reported in the appendix of the full document (chapter 8.4.2), provide detailed information on the recommended vaccines for people with MS, schemes, and indications as well as the timing of live-attenuated vaccines for the different DMTs.

Vaccination strategy in pediatric patients with *MS*
Recommendation 1. Care providers must remain vigilant in maintaining children's vaccination status following local vaccination guidelines and complete vaccinations ideally before the start of any immunosuppressive therapy. In case of non-vaccinated children or missed doses, a catch-up vaccination program following local guidelines should be conducted.

Recommendation 2. The same general precautions and timings with respect to the DMTs for immunization in adults should be applied to pediatric patients, taking into account the authorized age for the administration of each vaccine, specified in Table 1.

Recommendation 3. The safety and timing of vaccination should be discussed with the infant's physician/family doctor.

Vaccination strategy in pregnant women with MS
Recommendation 1. In women with MS with childbearing potential, a complete review of vaccination status should be performed. If needed, immunization with live-attenuated vaccines should be completed at least 1 month before pregnancy, unless there is a specific contraindication.

Recommendation 2. In pregnant women with MS, vaccination is recommended, as in the general population, to prevent potential infections with a high impact on maternal and infant morbidity and mortality.

Recommendation 3. Pregnant women with MS should be vaccinated with an inactivated influenza vaccine in any trimester at the beginning of the influenza season.

Recommendation 4. Pregnant women with MS should be advised to receive vaccination against diphtheria, tetanus, and pertussis (Tdap) during the end of second or third trimester of pregnancy, preferably between weeks 20 and 36*(*Unless national recommendations state otherwise.) to allow the greatest materno-fetal transfer of anti-pertussis antibodies. This vaccination should be performed during each pregnancy, regardless of whether the Tdap vaccine has been previously administered.

Recommendation 5. Pregnant women with MS should be evaluated for evidence of immunity to rubella and varicella and be tested for the presence of hepatitis B surface antigen (HBsAg). Women without evidence of immunity to rubella or varicella should be vaccinated in the post-partum period before initiating DMT.

Recommendation 6. In women with MS, the timing of vaccines post-partum should be adjusted to treatment plans to obtain fast protection and adequate vaccine responses:

- Immunizations with live-attenuated vaccine should be completed after delivery, regardless of breastfeeding (except for yellow fever vaccine), and 4–6 weeks before initiation of immunosuppressive DMT.
- Inactivated vaccines can be administered at any time after delivery and during immunosuppressive treatment but, ideally, should be completed at least 2 weeks before the start of immunosuppressive DMT.

Recommendation 7. In newborns who have been exposed to anti-CD20 therapies during pregnancy or for some time before pregnancy, CD19-positive B-cell levels should be measured, and live-attenuated vaccines (i.e., rotavirus) should be delayed until B-cell levels have recovered.

Recommendation 8. In women with MS who are breastfeeding, vaccines are considered safe except for the yellow fever vaccine.

Vaccination strategy for elderly with MS

Recommendation 1. Elderly people with MS, similarly to the general elderly population, should be informed about the higher risk of severe infections and the altered immune response to vaccines (i.e., antibody titer, antibody diversity, protective immunity).

Recommendation 2. In elderly people with MS, the same general vaccination strategy as in the adult MS population should be applied in terms of timings, recommended vaccines, and precautions according to DMTs.

Recommendation 3. Elderly people with MS should receive the influenza vaccine annually as well as pneumococcal and inactivated herpes zoster vaccines.

Vaccination strategy for patients with MS planning to undertake international travel

Recommendation 1. Care providers should discuss potential travel plans with MS patients as early as possible, especially with those patients who will start immunosuppressive therapies.

Recommendation 2. MS patients planning to travel to a tropical or subtropical destination should be advised to consult a specialist travel clinic or a vaccination expert in coordination with the MS specialist for a specific evaluation and individualized indication of pretravel immunizations, considering the risk–benefit balance.

Recommendation 3. Care providers should consider travel details about timing and destination to advise on the best immunization strategy before travel.

Recommendation 4. Immunizations needed to travel should ideally be started 2–3 months before departure. Accelerated vaccination schedules can be applied whenever available.

Recommendation 5. For PwMS receiving immunosuppressive therapies, post-vaccination serology for those vaccines with accepted antibody cut-off levels, such as hepatitis A, hepatitis B, rabies, tetanus and/or polio should be verified, and additional booster doses may be required if negative responses.

Recommendation 6. Care providers should discuss the risks/benefits of stopping treatment for receiving a live-attenuated vaccine for traveling.

Dutch FMS 2023

Recommendation 1

Screening Prior to Initiating Disease-Modifying Treatment
Actively inform patients who are already being treated with immunomodulatory agents (and their other healthcare providers) about the increased risk of infections, and educate them on the potential risk reduction offered by vaccination prior to immunosuppressive therapy.

Check whether the patient has received a live attenuated vaccine within the past 6 weeks or a non-live vaccine within the past 2–4 weeks. Assess whether vaccinations are required (see Table 2, Module 1). Emphasize adherence to age-based vaccination programs (influenza, pneumococcal, COVID-19) and facilitate the provision of information about and the administration of vaccines for other age groups or other recommended vaccines.

Evaluate whether there are specific risk factors (e.g. frequent changes in sexual partners, travel plans, region of origin, comorbidities) and perform additional screening as needed (see Table 1, Module 1).

Investigate whether there are (anamnestically derived) indications of an active infection or malignancy. Treat these, where possible, before initiating disease-modifying therapy.

Recommendation 2

Complete the full National Immunisation Programme before initiating disease-modifying treatment in cases of incomplete participation. Pay attention to the additional vaccinations recommended for vulnerable individuals (pneumococcal vaccination, influenza, COVID-19), as well as the HPV vaccination in patients receiving S1P receptor modulators.

Determine VZV IgG serostatus if it is unknown whether the individual has had chickenpox. If VZV IgG is negative, vaccination against varicella is recommended, except in cases where live-attenuated virus vaccines are contraindicated due to disease-modifying therapy.

Consider vaccination against herpes zoster in patients with a prior history of shingles or in those over 50 years of age, and consider it prior to initiating disease-modifying therapy that increases the risk of herpesvirus (re-)activation.

Consult a vaccination clinic specialised in immunising patients receiving immune-modulating therapy if the patient requires specific travel vaccinations.

FR MS Pregnancy 2022

Vaccination and pregnancy

Before pregnancy:

- it is recommended to **update the vaccination schedule** in women with MS of childbearing age, according to recommendations for the general population and those specific for MS.
- It is recommended to update vaccination before pregnancy, especially for **measles, mumps, rubella (MMR), chickenpox and pertussis vaccines.**

During pregnancy:

- **Live attenuated vaccines are contraindicated** during pregnancy. It is recommended not to administer live attenuated vaccines in the month before conception.
- The **inactivated injectable influenza vaccine is recommended** before or at the start of the epidemic season, regardless of the trimester of pregnancy.
- **Vaccination against COVID-19 is possible** regardless of the trimester of pregnancy.

After delivery:

- It is recommended to **update** vaccination after delivery, mainly **live attenuated vaccines, before resuming immunosuppressive treatments**.
- **Vaccination against yellow fever is contraindicated during breastfeeding**. All other vaccines are allowed, including other live attenuated vaccines.

Vaccination of neonates

The Dutch FMS guideline recommends that newborns of mothers treated with a monoclonal antibody during pregnancy **SHOULD NOT receive live attenuated vaccines** in their first year of life.

NICE 2022

Recommendation

Offer vaccinations in line with advice from the Joint Committee on Vaccinations and Immunisation and the Green Book: Immunisation against infectious disease for people with MS and their carers. [2014, amended 2022]

2.1.2. Additional safety information from other sources

2.1.2.1. Corticoids (Treatment of exacerbations)

2.1.2.1.1. Contraindications

- Do not use in untreated systemic infections (tuberculosis and other bacterial infections; viral (e.g. herpes), parasitic or mycotic infections), except as adjuvant therapy in life-threatening infections and in patients with adrenal insufficiency. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.1.2. Adverse events

In the case of systemic administration, adverse effects are frequent and sometimes serious, especially when physiological daily doses (20 to 30 mg hydrocortisone or equivalent) are exceeded for prolonged periods. (BCFI/CBIP 2025)

Short courses at high dosage for emergencies appear to cause fewer adverse effects than prolonged courses with lower doses. (Brayfield 2025)

- Fluid retention, sometimes responsible for oedema, hypertension and congestive heart failure; the severity of these effects depends on the mineralocorticoid activity of the substance used, potassium loss with muscle weakness, arrhythmias (BCFI/CBIP 2025) and the possibility of hypokalaemic alkalosis. (Brayfield 2025)
- Disturbances of electrolyte balance are common with the naturally occurring corticosteroids, such as cortisone and hydrocortisone, but are less frequent with many synthetic glucocorticoids, which have little or no mineralocorticoid activity. (Brayfield 2025)

- Cushing's syndrome with weight gain, moon face, acne, skin atrophy and fragility, stretch marks and muscle atrophy. Euphorie, agitation, insomnie, réactions psychotiques, dépression. (BCFI/CBIP 2025)
- Myopathy, especially in children and the elderly, and in the case of high doses. (BCFI/CBIP 2025)
- Hyperglycaemia, sometimes with the onset of diabetes or an increased need for insulin. (BCFI/CBIP 2025) Increased appetite is often reported. (Brayfield 2025)
- Osteoporosis with possible fractures, especially in the case of prolonged treatment with daily doses equivalent to at least 7.5 mg of prednisolone; bone loss is greatest during the first six months of treatment. Cataracte, glaucome à angle ouvert. (BCFI/CBIP 2025)
- Increased susceptibility to all kinds of infection, including septicaemia (Brayfield 2025. Reduced resistance to infections, especially Mycobacterium tuberculosis, Candida albicans and viral infections; in addition, clinical symptoms of infection may be masked (BCFI/CBIP 2025) by the anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic effects of glucocorticoids. The increased severity of varicella and measles may lead to a fatal outcome in non-immune patients receiving systemic corticosteroid therapy. (Brayfield 2025)
- Secondary adrenal insufficiency (BCFI/CBIP 2025)
- Rarely: aseptic osteonecrosis, particularly of the femoral head, tendon rupture. (BCFI/CBIP 2025)
- Other adverse effects include menstrual irregularities, amenorrhoea, hyperhidrosis, benign intracranial hypertension, acute pancreatitis, and avascular necrosis of bone. (Brayfield 2025)
- An increase in the coagulability of the blood may lead to thromboembolic complications. (Brayfield 2025)
- Peptic ulceration has been reported but reviews of the literature do not always agree that corticosteroids are responsible for an increased incidence. (Brayfield 2025)

With prolonged use of oral corticosteroids, depending on the dose, duration of treatment and patient characteristics: (BCFI/CBIP 2024a, BCFI/CBIP 2024b)

- fractures (especially vertebral and femoral neck fractures),
- muscle wasting,
- increased glycaemia,
- increased blood pressure,
- heart failure,
- open-angle glaucoma,
- cataracts,
- mental disorders
- and increased susceptibility to infections.

Rapid intravenous injection of massive doses of corticosteroids may sometimes cause cardiovascular collapse and injections should therefore be given slowly or by infusion. (Brayfield 2025)

2.1.2.1.3. Interactions

- Increased risk of tendon rupture due to quinolones.
- Increased risk of gastrointestinal ulceration due to NSAIDs.
- Increased effect of vitamin K antagonists when combined with high-dose corticosteroids.
- Increased risk of bleeding when combined with low molecular weight heparins.
- Disturbance of glycaemic control achieved by antidiabetic drugs.
- Increased risk of hypokalaemia when combined with other drugs that cause hypokalaemia (e.g. diuretics that increase potassium loss).
- Corticosteroids (except beclometasone) are substrates of CYP3A4, with an increased risk of systemic effects when combined with strong CYP3A4 inhibitors. Dexamethasone, methylprednisolone and prednisone are also P-gp substrates. (BCFI/CBIP 2025)

Oral corticosteroids: increased risk of gastrointestinal bleeding when combined with direct oral anticoagulants. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.1.4. Particular precautions

- Given the adverse effects of corticosteroids, doses should be kept as low as possible and the duration of treatment as short as possible. (BCFI/CBIP 2025)
- Caution is especially advised in patients with obesity, diabetes, osteoporosis, severe hypertension, heart failure, peptic ulcer disease, psychiatric history and in patients at risk of infection. The same applies to patients concomitantly taking a low-molecular-weight heparin or a direct oral anticoagulant. (BCFI/CBIP 2025)
- In patients without osteoporosis when corticosteroid therapy is started, there is no consensus regarding follow-up with bone densitometry nor preventive treatment with bisphosphonates. (BCFI/CBIP 2024a, BCFI/CBIP 2024b)
- Non-pharmacological preventive measures (physical activity, avoidance of smoking and alcohol, diet/UV exposure for calcium and vitamin D) and pharmacological measures (calcium-vitamin D), usually recommended to slow bone loss, have not been shown to be beneficial in preventing fractures. (BCFI/CBIP 2024a, BCFI/CBIP 2024b)
- PPIs for the prevention of corticosteroid-related peptic ulcers are rarely justified. The risk of ulcers associated with corticosteroid therapy is low, and prolonged use of PPIs can have adverse effects, including an increased risk of fractures. However, they are recommended for patients at risk, such as those receiving NSAIDs at the same time. (BCFI/CBIP 2024a, BCFI/CBIP 2024b)

<u>Before starting corticosteroid therapy scheduled for more than 3 weeks,</u>
it is useful to: (BCFI/CBIP 2024a, BCFI/CBIP 2024b)

- Identify situations where there is an increased risk of adverse effects from corticosteroid therapy. This mainly concerns the presence of risk factors for osteoporotic fracture, diabetes, heart failure, cardiovascular accidents, glaucoma and psychological disorders.
- Review any medications taken by the patient that are likely to interact with corticosteroid therapy.
- Review vaccinations and plan for any useful live attenuated vaccines (see chapter 2.1.1.4. on vaccinations)

<u>During treatment scheduled for more than 3 weeks,</u>
the following are suggested (BCFI/CBIP 2024a, BCFI/CBIP 2024b):

- healthy lifestyle measures: sufficient physical exercise, avoidance of smoking and alcohol, a balanced diet rich in calcium and protein, and avoidance of severe calorie restrictions. There is evidence of the benefits of physical exercise in maintaining muscle strength and bone density in patients on prolonged corticosteroid therapy.
- clinical and biological monitoring from the start of treatment and periodically thereafter (e.g. monitoring of blood pressure and weight, ophthalmological examination at least every 6 to 12 months if there is a risk of chronic glaucoma, monitoring of glycaemia and kalaemia, etc.).
- do not vaccinate with live attenuated vaccines, carry out seasonal vaccinations (influenza, covid 19 and pneumococcus), and check basic vaccinations (see chapter 2.1.1.4.)

<u>After</u>

- <u>corticosteroid treatment lasting more than 3 weeks, or</u>
- <u>high doses for more than 1 week (≥32 mg methylprednisolone or equivalent/day) or</u>
- <u>repeated treatment (> 3 courses/year),</u>

secondary adrenal insufficiency may occur. This is particularly the case when treatment is stopped, but can also occur months later, in a stressful situation (infection, trauma or surgery). Insufficiency is generally reversible, but may persist for several months. Educating patients about this risk is useful and important. A gradual reduction in dose may be necessary (see Dosage section). Temporary resumption (or increase) of the corticosteroid dose may also be necessary in the event of stress or surgery. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.1.5. Specific population

2.1.2.1.5.1. Pregnancy

- If justified, corticosteroids can be used during pregnancy. Predniso(lo)ne and hydrocortisone are preferable during pregnancy, as the foetus has little exposure to them. (BCFI/CBIP 2025)
- A slight risk of cleft palate cannot be excluded, although most studies do not show an increased risk. (BCFI/CBIP 2025)
- Intrauterine growth retardation in the event of prolonged use, especially at high doses.
- Adrenal insufficiency in newborns whose mothers have been treated during pregnancy with high doses of corticosteroids. (BCFI/CBIP 2025)
- In women with adrenal insufficiency or congenital adrenal hyperplasia, existing treatment with corticosteroids should certainly be continued during pregnancy. (BCFI/CBIP 2025)
- If there is a risk of premature delivery, corticosteroids are introduced to stimulate lung maturation in the foetus. Future parents should be informed of the risk of serious infections and advised to be vigilant during the first year of life. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.1.5.2. Children

Children may be at increased risk of some adverse effects; (Brayfield 2025)

- Statural growth arrest in the event of prolonged use in children (BCFI/CBIP 2025)
- Myopathy, especially in children and the elderly, and in the event of high doses. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.1.5.3. Elderly

Elderly patients are generally more vulnerable to the side-effects of corticosteroids, especially if they have multiple medications and comorbidities (in particular heart failure and fluid retention, peptic ulcer disease, myopathy, osteoporosis, cataracts, glaucoma and susceptibility to infections). (BCFI/CBIP 2025)

As with younger patients, the use of corticosteroids should be carefully assessed on the basis of the individual benefit-risk balance and should be limited in time. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.1.5.4. Patients with CV comorbidities

- Care should be taken in patients with severe hypertension or heart failure. The same applies to patients concomitantly taking a low-molecular-weight heparin or a direct oral anticoagulant. (BCFI/CBIP 2025)
- Patients taking a vitamin K antagonist should have their INR monitored when corticosteroid treatment is started or stopped. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.1.6. Implication for vaccination

2.1.2.1.6.1. Impacts of exacerbations on vaccination

There is no evidence that vaccinations are a trigger for the aggravation of chronic immune diseases or exacerbations. Where possible, the SHC (Superior Health Council) advises against vaccinations during the acute phase of an exacerbation, as a precautionary measure. (BCFI/CBIP 2021a, BCFI/CBIP 2021b)

2.1.2.1.6.2. Implication of corticotherapy on vaccination

Since corticosteroids increase the risk of infection, seasonal vaccination against influenza, pneumococcus and COVID-19 is recommended. However, live vaccines are contraindicated in patients treated with corticosteroids. In anticipation of prolonged systemic treatment, it may be useful to ensure that the patient is immunized against varicella, and to propose vaccination where appropriate. (BCFI/CBIP 2025)

<u>Before starting corticosteroid therapy scheduled for more than 3 weeks</u> (BCFI/CBIP 2024a, BCFI/CBIP 2024b)

- Review vaccinations, in particular varicella immune status (also in the patient's close contacts), as this infection can sometimes be severe in immunocompromised patients. (BCFI/CBIP 2024a, BCFI/CBIP 2024b)
- Schedule any useful live attenuated vaccinations several weeks before starting corticosteroid therapy. (BCFI/CBIP 2024a, BCFI/CBIP 2024b)
- where possible, carry out vaccination with non-live vaccines at least 2 weeks before the start of immunosuppressive treatment. (BCFI/CBIP 2025)

During treatment scheduled for more than 3 weeks, (BCFI/CBIP 2024a, BCFI/CBIP 2024b)
There is a risk of a reduced immune response. (BCFI/CBIP 2025)
The following are suggested (BCFI/CBIP 2024a, BCFI/CBIP 2024b):

- do not vaccinate with live attenuated vaccines (wait at least 3 months after the end of corticosteroid therapy).
  The SHC in its opinion 9158 of September 2019 on the vaccination of immunodeficient or chronically ill children and/or adults recommends a delay of 1 month before giving a live vaccine to patients exposed to high-dose corticosteroid therapy (more than 14 days of treatment at a dose of prednisone or equivalent > 1mg/kg/day (in children) and > 20 mg/day in adults).
- proceed with seasonal vaccination (influenza, covid 19 and pneumococcus), and check basic vaccination (DTP).

2.1.2.1.6.3. Implication of vaccination for particular population exposed to corticoids (mars 2021)

Vaccination of infants exposed in utero
With dexamethasone, the data do not indicate immunosuppression in neonates: these drugs will therefore not influence the vaccine response in infants. (BCFI/CBIP 2024a, BCFI/CBIP 2024b)

2.1.2.2. Disease-Modifying Therapies

2.1.2.2.1. General information

2.1.2.2.1.1. Adverse events

Treatment is personalised according to certain individual parameters (co-morbidities, desire for pregnancy, etc.) or parameters specific to the disease (prognostic factors, etc.), and according to the side effects that the patient is prepared to accept. (BCFI/CBIP 2025)
With most treatments, side effects are frequent and sometimes very serious, and there is an increased risk of infections. (BCFI/CBIP 2025)

Alemtuzumab, cladribine, fingolimod, natalizumab and mitoxantrone are alternative treatments for RRMS. The risk of serious adverse events is greater than with first-line treatments. (BCFI/CBIP 2025)

Ocrelizumab, ofatumumab, ublituximab and siponimod are also alternative treatments. Their exact role is not yet clear. (BCFI/CBIP 2025)

First-line treatments:

- interferons β-1a and β-1b
- glatiramer acetate
- teriflunomide
- dimethyl fumarate
- ozanimod and ponesimod

2.1.2.2.1.2. Specific population

a) Pregnancy

The safety of these drugs during pregnancy is generally poorly documented. Some drugs are contraindicated or not recommended from the 3rd trimester onwards, while for others there is limited but reassuring data. (BCFI/CBIP 2025)

See the SPC to find out how long contraception should be continued after stopping a contraindicated drug. (BCFI/CBIP 2025)

- To date, there is no evidence of a teratogenic effect with monoclonal antibodies (they do not cross the placental barrier during the first trimester), but many drugs have not been sufficiently documented in pregnant women (BCFI/CBIP 2021a, BCFI/CBIP 2021b)
- Transplacental passage of monoclonal antibodies increases progressively from the 2nd trimester of pregnancy. If these drugs are used during this period, they are still present for some time in the plasma of the newborn, which entails a risk of immunosuppression. (BCFI/CBIP 2025)

  If treatment has been continued beyond the 22nd week of pregnancy, vaccination of the infant with a live vaccine should be postponed until after 6 months of age (for infliximab, until after 1 year of age) (BCFI/CBIP 2025)

b) Breast-feeding

- For several drugs, there is little or no data on safety in humans. (BCFI/CBIP 2025)
- For a number of drugs, it is stated that harmful effects cannot be excluded in children exposed via breast milk (e.g. teriflunomide). (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.1.3. Implication for vaccination

a) Impacts of exacerbations on vaccination

There is no evidence that vaccinations are a trigger for the aggravation of chronic immune diseases or exacerbations. Where possible, the SHC advises against vaccinations during the acute phase of an exacerbation, as a precautionary measure. (BCFI/CBIP 2021a, BCFI/CBIP 2021b)

b) Vaccination of patients on immunosuppressive therapy

See also the SHC's advice (Avis 9158, 2019). (Superior Health Council 2019)

- The advisary gives recommendations on which vaccines are (strongly) recommended or contraindicated in these conditions, the most appropriate vaccination period, the most appropriate vaccination schedule and the possible need for serological monitoring.
- The decision to vaccinate these patients, and all the details involved, is often a matter for the specialist.
- The SHC recommends that the vaccination status of immunodeficient and chronically ill patients should be checked at least once a year in consultation between the specialist and the GP (BCFI/CBIP 2021a, BCFI/CBIP 2021b)
- If possible, carry out vaccinations before the start of immunosuppression:
  - For live vaccines, at least 4 weeks before
  - For non-live vaccines, at least 2 weeks before. (BCFI/CBIP 2025)
- Vaccination with live vaccines is contraindicated in patients undergoing immunosuppression (BCFI/CBIP 2025), due to the risk of replication of the vaccine virus, with a risk of invasive infection (BCFI/CBIP 2021a, BCFI/CBIP 2021b).
- Vaccination with non-live vaccines is safe, but the immune response may be reduced (weaker immune response, shorter duration of protection and/or slower onset of protection). (BCFI/CBIP 2025)

  However, it is assumed that even with partially reduced vaccine efficacy, vaccination remains associated with benefit in this vulnerable patient population. When vaccination takes place during treatment, the immune response is probably less affected if a first dose of vaccine has already been administered prior to immunosuppression. (BCFI/CBIP 2021a, BCFI/CBIP 2021b)

At the time of publication of the SHC opinion, COVID-19 was not yet available. A few vaccines against COVID-19 have since become available. Experience with COVID-19 vaccines in immunocompromised patients is not sufficient to determine their safety and efficacy profile. Since mRNA vaccines are non-live vaccines and the viral vector vaccine is non-replicative, it is assumed that immunocompromised patients can be vaccinated safely. However, the immune response may be reduced. It is therefore preferable here too to administer vaccines at least two weeks before the start of immunosuppressive treatment (BCFI/CBIP 2021a, BCFI/CBIP 2021b)

- There is no consensus on the need for serological monitoring after vaccination of immunodeficient patients. The SHC recommends monitoring antibody titres after the following vaccinations: hepatitis B vaccination, yellow fever vaccination and, in certain cases, rabies vaccination as 'post-exposure prophylaxis'. (Superior Health Council 2019)

After stopping immunosuppressive drugs:

- wait several weeks, or even several months, before vaccinating with live vaccines. (BCFI/CBIP 2025)

  This time interval varies from one drug to another and depends on the half-life of the drug and the duration of the immunosuppressive effect (see the table in SHC Advice 9158, 2019) (Avis 9158, 2019) (Superior Health Council 2019). This immunosuppressive effect may still be present even if the drug is no longer detectable in the blood (BCFI/CBIP 2021a, BCFI/CBIP 2021b).

- Inactivated vaccines can be administered immediately after stopping treatment. (BCFI/CBIP 2025)

If the patient plans to travel (even in the future):

It is important to refer the patient in good time to a vaccination centre to plan the necessary vaccinations, especially as regards vaccination against yellow fever (which uses a live vaccine). (BCFI/CBIP 2021a, BCFI/CBIP 2021b)

Vaccination of infants exposed in utero to biological agents (BCFI/CBIP 2021a, BCFI/CBIP 2021b)

- There are still many uncertainties about the effects, in terms of safety and immune response, of biological agents, and in particular monoclonal antibodies, on the infant's developing immune system, and for many of these agents, experience in pregnant women is very limited.
- It is also known that some of these agents can circulate in the child for several months after birth.
- If the administration of the biological agent has been interrupted before the 22nd week of pregnancy, all vaccines (inactivated and live vaccines) can be administered according to the usual vaccination calendar.
- if the biological agent was continued after the 22nd week of pregnancy, vaccination with live vaccines should be postponed until after 6 months of age. Inactivated vaccines can be administered according to the usual vaccination calendar
- When live vaccines are administered during the first few months of life to infants who have been exposed in utero to monoclonal antibodies, it should be borne in mind that these vaccines may cause serious infections.
- Any vaccine administered (live or non-live) may be less effective in these infants.

  Vaccination of children breastfed by mothers treated with monoclonal antibodies (BCFI/CBIP 2021a, BCFI/CBIP 2021b)
- Few monoclonal antibodies pass into breast milk, and the small quantities that do are destroyed in the digestive tract of the breastfed child. Breast-fed children whose mothers are treated with such agents (e.g. TNF inhibitors, interleukin antagonists) can therefore be vaccinated with inactivated and live vaccines according to the usual vaccination calendar.

Measures if people in the immediate environment or close contacts of the immunodeficient patient have received live vaccines (BCFI/CBIP 2021a, BCFI/CBIP 2021b)

The following precautions should be followed to avoid the risk of transmission of the vaccine virus to the immunodeficient patient:
o For measles-mumps-rubella vaccines, varicella vaccine and live shingles vaccine: contact with the immunodeficient patient should only be avoided if a rash occurs after vaccination, until the rash has disappeared; there are no other precautions to be taken.
o For rotavirus vaccines: the immunodeficient patient should avoid all contact with the faeces of the vaccinated infant until 4 weeks after vaccination.

2.1.2.2.2. Interferons (β-1a and β-1b)

2.1.2.2.2.1. Contraindications

- Severe depression or suicidal ideation.
- For interferon β-1b, also severe hepatic impairment (RCP). (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.2.2. Adverse events

Adverse events are frequent and sometimes very serious. (BCFI/CBIP 2025)

- Haematological disorders; rare: thrombotic microangiopathy (sometimes fatal). (BCFI/CBIP 2025)
- Hyperkalaemia and increased urea; rare: nephrotic syndrome (even after several years of treatment). (BCFI/CBIP 2025)
- Flu-like syndrome (BCFI/CBIP 2025), infection (Brayfield 2025).
- Skin rashes, hypersudation, alopecia. (BCFI/CBIP 2025)
- Gastrointestinal disorders. (BCFI/CBIP 2025)
- Headache, spasticity, hypoesthesia. (BCFI/CBIP 2025)
- Musculoskeletal pain (BCFI/CBIP 2025). In addition transient episodes of hypertonia and/or severe muscular weakness may occur at any time during treatment. (Brayfield 2025)
- Thyroid disorders. (BCFI/CBIP 2025)
- Psychiatric disorders (depression, insomnia). (BCFI/CBIP 2025)
- Hepatotoxicity. (BCFI/CBIP 2025)
- Injection site reactions. (BCFI/CBIP 2025)
- Menstrual irregularities have been associated with interferon β use. (Brayfield 2025)
- On injection, transient neurological symptoms that may mimic an exacerbation of multiple sclerosis have been reported. (Brayfield 2025)

2.1.2.2.2.3. Particular precautions

- Beware of suicidal ideation or behaviour. (BCFI/CBIP 2025)
- Beware of early clinical signs of thrombotic microangiopathy: thrombocytopenia, new-onset hypertension, fever, neurological symptoms (e.g. paresis or confusion) and impaired renal function. (BCFI/CBIP 2025)
- Regular monitoring for early signs or symptoms of nephrotic syndrome, such as oedema, proteinuria and impaired renal function. (BCFI/CBIP 2025)
- Caution in the presence of cardiac pathology. (BCFI/CBIP 2025)
- Concerning vaccination of patients on immunosuppressive therapy: see 2.1.1.4.

2.1.2.2.2.4. Specific population

a) Pregnancy

Use is probably safe during the first trimester. Experience with exposure during the second and third trimester is very limited. (BCFI/CBIP 2025)

b) Breast-feeding

Use is probably safe. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.3. Glatiramer acetate

2.1.2.2.3.1. Adverse events

Adverse events are frequent and sometimes very serious. (BCFI/CBIP 2025)

- Increased risk of infections (BCFI/CBIP 2025)
- Immediate post-injection reactions are common with glatiramer acetate and include chest pain, palpitations or tachycardia, dyspnoea, throat constriction, urticaria, flushing (vasodilatation), and anxiety. (Brayfield 2025)
- Rare incidents of skin lipoatrophy and necrosis. (BCFI/CBIP 2025)
- Severe (systemic) hypersensitivity reactions. Potentially fatal anaphylactic reactions may occur, even months or years after the start of treatment. (BCFI/CBIP 2025)
- Liver disorders. Rare cases of serious liver damage a few days or a few years after the start of treatment. (BCFI/CBIP 2025)
- Other common adverse effects include asthenia, nausea, vomiting, constipation, rash, arthralgia, back pain, and dizziness. Convulsions and anaphylactoid reactions have been reported rarely. (Brayfield 2025)

2.1.2.2.3.2. Particular precautions

- The initial symptoms of anaphylaxis may resemble those of a post-injection reaction, which may delay their recognition. (BCFI/CBIP 2025)
- Caution should be exercised in patients with pre-existing cardiac disease (in the context of cardiac symptoms during hypersensitivity reactions). (BCFI/CBIP 2025)
- Renal function must be monitored in accordance with the prescribing information for patients with renal insufficiency (theoretical risk of immune complex deposition in the renal glomeruli). (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.3.3. Specific population

a) Pregnancy

Limited but reassuring data. (BCFI/CBIP 2025)

b) Breast-feeding

Use if probably safe. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.4. Teriflunomide

The benefit/risk balance of teriflunomide is unfavourable given its serious, sometimes fatal, side effects and its uncertain clinical efficacy. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.4.1. Contraindications

- Pregnancy and breast-feeding. (BCFI/CBIP 2025)
- Severe hepatic impairment (SPC). (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.4.2. Adverse events

Adverse events are frequent and sometimes very serious. (BCFI/CBIP 2025)

- Increased risk of infections. (BCFI/CBIP 2025)
- Haematological disorders, hepatotoxicity, gastrointestinal disorders (including diarrhoea, nausea). (BCFI/CBIP 2025)
- Hypertension, hair loss, rare: severe skin reactions. (BCFI/CBIP 2025)
- Peripheral neuropathy. (BCFI/CBIP 2025)
- Respiratory problems (including interstitial lung disease, rare). (BCFI/CBIP 2025)
- Hyperkalaemia has also been reported in patients given teriflunomide. (Brayfield 2025)

2.1.2.2.4.3. Interactions

- Reduces the effect of vitamin K antagonists. (BCFI/CBIP 2025)
- Acceleration of teriflunomide excretion by colestyramine, which may be useful in cases of toxicity or desire for pregnancy. (BCFI/CBIP 2025)
- Teriflunomide is an inducer of CYP1A2 (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.4.4. Particular precautions

Screening for latent tuberculosis (anamnestic signs, tuberculin skin test or IGRA test and chest X-ray) must be carried out before treatment is initiated. If screening is positive, latent tuberculosis must be treated for 6 months. (BCFI/CBIP 2025)

- Concerning vaccination of patients on immunosuppressive therapy: see 2.1.1.4

2.1.2.2.4.5. Specific population

a) Pregnancy

- Teriflunomide is contraindicated during pregnancy due to a possible risk of teratogenicity. (BCFI/CBIP 2025)
- Reliable contraception must be used during treatment and for up to 2 years after it has been discontinued. (BCFI/CBIP 2025)
- Even before the desire to become pregnant, plasma concentrations of teriflunomide must be less than 0.02 mg/L, measured on 2 consecutive occasions at least 14 days apart. (BCFI/CBIP 2025)

b) Breast-feeding

- Teriflunomide is contraindicated during breast-feeding. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.5. Dimethyl fumarate

2.1.2.2.5.1. Contraindications

- Pregnancy. (BCFI/CBIP 2025)
- Lactation (BCFI/CBIP 2025)
- Severe gastrointestinal disorders. (BCFI/CBIP 2025)
- Severe hepatic impairment (RCP). (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.5.2. Adverse events

Adverse events are frequent and sometimes very serious. (BCFI/CBIP 2025)

- Increased risk of infections. (BCFI/CBIP 2025)
- Reactivation of latent viruses, e.g. herpes zoster and progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). (BCFI/CBIP 2025)
- Skin flush, flushing, skin reactions, burning sensation. (BCFI/CBIP 2025)
- Gastrointestinal disorders, lymphopenia, liver function disorders. (BCFI/CBIP 2025)
- Kidney disorders. (BCFI/CBIP 2025)
- Raised hepatic transaminases and proteinuria may occur with the fumarates, and hepatic and renal function should be assessed before starting, and then every 3 to 12 months throughout therapy as needed. (Brayfield 2025)
- Anaphylactic reactions. (BCFI/CBIP 2025)
- Hair loss (BCFI/CBIP 2024c, BCFI/CBIP 2024d)

2.1.2.2.5.3. Specific population

a) Pregnancy

- Dimethyl fumarate is contraindicated during pregnancy. (BCFI/CBIP 2025)

b) Breast-feeding

It is not possible to make a statement about the safety of using these preparations during breastfeeding (no or insufficient information available). (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.6. Sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulators (ozanimod, ponesimod, fingolimod, siponimod)

According to the SPC, ozanimod and ponesimod can only be used in patients with active disease of RRMS.

2.1.2.2.6.1. Contraindications

- Pregnancy. (BCFI/CBIP 2025)
- Active infection. (BCFI/CBIP 2025)
- Congenital or acquired immunodeficiency. (BCFI/CBIP 2025)
- Active malignant diseases. (BCFI/CBIP 2025)
- Severe hepatic impairment (RCP).
- Severe cardiovascular events in the previous 6 months (e.g. infarction, stroke, heart failure).
- Cardiac conduction disorder (e.g. atrioventricular block); risk factors for QT interval prolongation. (BCFI/CBIP 2025)

Fingolimod: also severe cardiac rhythm disorder. (BCFI/CBIP 2025)
Ponesimod: also moderate hepatic impairment (RCP).
Siponimod: also peanut or soy allergy; slow metabolizers of CYP2C9; history of progressive multifocal leukoencephalopathy or cryptococcal meningitis (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.6.2. Adverse events

Adverse events are frequent and sometimes very serious. (BCFI/CBIP 2025)

- Increased susceptibility to infections. (BCFI/CBIP 2025)
- Reactivation of latent viruses, e.g. herpes infections and progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). (BCFI/CBIP 2025)
- Increased risk of cancer (especially skin cancer). (BCFI/CBIP 2025)
- Hematological disorders (especially lymphopenia); liver function disorders. (BCFI/CBIP 2025)
- Macular edema, peripheral edema, convulsions. (BCFI/CBIP 2025)
- Back pain, (Brayfield 2025)
- Cough, (Brayfield 2025)
- Hypertension; early bradycardia and atrioventricular block; rare reversible posterior encephalopathy syndrome. (BCFI/CBIP 2025)
  Reduction in heart rate occurs within one hour of starting fingolimod treatment; the effect is usually maximal within 6 hours, followed by recovery and a second decrease within 24 hours. Similar reductions in heart rate occur after subsequent doses but are usually of smaller magnitude, and with continued fingolimod treatment the heart rate generally returns to baseline levels within one month. Most patients are asymptomatic, but hypotension, dizziness, fatigue, palpitations, and chest pain may occur in some. (Brayfield 2025)

Fingolimod: also diarrhea, depression, migraine, dyspnea, eczema, alopecia, pruritus, increased triglyceridemia, acute liver failure (BCFI/CBIP 2025)
Ponesimod: also depression, insomnia, anxiety, vertigo, hypoesthesia, migraine, dyspnea, dyspepsia, musculo-articular pain, elevated cholesterol and CRP, abnormal respiratory function tests. (BCFI/CBIP 2025)
Siponimod: also diarrhea, musculo-articular pain, abnormal respiratory function tests. (BCFI/CBIP 2025)
Ozanimod: also abnormal respiratory function tests. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.6.3. Interactions

- Caution is advised in the case of concomitant use of certain antiarrhythmics, bradycardiac drugs and QT-interval prolongers. (BCFI/CBIP 2025)

Fingolimod:

- CYP3A4 substrate. (BCFI/CBIP 2025)

Ozanimod:

- CYP2C8 substrate. (BCFI/CBIP 2025)
- Avoid concomitant use of BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) and MAO-B (monoamine oxidase type B) inhibitors. (BCFI/CBIP 2025)

Siponimod:

2.1.2.2.6.4. Particular precautions

Parameters to be monitored before and/or during treatment include:

- CYP2C9 genotyping (for siponimod),
- pregnancy test,
- varicella virus antibodies,
- ophthalmological examination,
- ECG,
- skin examination,
- blood pressure. (BCFI/CBIP 2025)

Pour plus de détails, voir le RCP.

On treatment discontinuation: risk of severe exacerbation of multiple sclerosis. It may take several weeks for the lymphocyte count to return to normal. (BCFI/CBIP 2025)

Concerning vaccination of patients on immunosuppressive therapy: see 2.1.1.4.

2.1.2.2.6.5. Specific population

a) Pregnancy

- Use during pregnancy is contraindicated due to the possible teratogenic risk. (BCFI/CBIP 2025)
- Reliable contraception is necessary during and after treatment:
  - fingolimod: up to 2 months after treatment,
  - ozanimod: up to 3 months after treatment,
  - ponesimod: up to 1 week after treatment,
  - siponimod: up to 10 days after treatment. (BCFI/CBIP 2025)

b) Breast-feeding

There are limited data in humans. Use during breastfeeding is not recommended.

2.1.2.2.7. Anti CD-20 monoclonal antibodies (ocrelizumab, ofatumumab and ublituximab)

2.1.2.2.7.1. Contraindications

- Active infection (including hepatitis B). (BCFI/CBIP 2025)
- Severe immune deficiency. (BCFI/CBIP 2025)
- Active malignant disease. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.7.2. Adverse events

Adverse events are frequent and sometimes very serious. (BCFI/CBIP 2025)

- Increased risk of infections. (BCFI/CBIP 2025)
- Reactivation of latent viruses, e.g. progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) and hepatitis B. (BCFI/CBIP 2025)

- Infusion or injection-related reactions. (BCFI/CBIP 2025)
  Infusion reactions associated with a cytokine release syndrome, which commonly occur at the start of an infusion. Symptoms are typically flu-like and can include fever, chills, nausea, headache, flushing, rash, urticaria, and pruritus; more serious effects occur rarely and include hypotension, bronchospasm, and cardiac adverse effects. Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, can occur. (Brayfield 2025)

2.1.2.2.7.3. Particular precautions

All patients should be screened for hepatitis B prior to treatment. (BCFI/CBIP 2025)
Concerning vaccination of patients on immunosuppressive therapy: see 2.1.1.4

2.1.2.2.7.4. Specific population

a) Pregnancy

- Very few data in humans: avoid during pregnancy. (BCFI/CBIP 2025)
- Reliable contraception is necessary during and after treatment:
  - ocrelizumab, up to 12 months after treatment;
  - ofatumumab, up to 6 months after treatment;
  - ublituximab, up to 4 months after treatment. (BCFI/CBIP 2025)

b) Infants born from mothers treated with ofatumumab

Vaccination of infants born to mothers treated with ofatumumab during pregnancy: consultation between the neurologist and vaccinator is necessary. (BCFI/CBIP 2025)

c) Breast-feeding

It is not possible to make a statement about the safety of using these preparations during breastfeeding (no or insufficient information available). (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.8. Natalizumab

2.1.2.2.8.1. Contraindications

- Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). (BCFI/CBIP 2025)
- Patients at increased risk of opportunistic infections, including immunocompromised patients. (BCFI/CBIP 2025)
- Combination with other disease-modifying therapies. (BCFI/CBIP 2025)
- Progressive malignancies (except basal cell carcinoma of the skin). (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.8.2. Adverse events

Adverse events are frequent and sometimes very serious. (BCFI/CBIP 2025)

- Hematologic disorders, increased risk of infections, hepatotoxicity. (BCFI/CBIP 2025)
- Reactivation of latent viruses, e.g., herpes infections and progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). The risk of PML appears to increase with treatment duration, particularly over 2 years. (BCFI/CBIP 2025)
- Rare cases of acute retinal necrosis caused by herpes viruses (BCFI/CBIP 2025). Life-threatening and fatal cases of herpes encephalitis and meningitis have been reported with natalizumab. (Brayfield 2025)
- Gastrointestinal disorders, dyspnea, arthralgia, pruritus, rash, urticaria (BCFI/CBIP 2025), headache, dizziness, gastrointestinal disturbances, arthralgia, and fatigue.
- Hepatotoxicity, including liver failure requiring transplantation, has been reported and treatment should be stopped if there is evidence of jaundice or other significant liver injury. (Brayfield 2025)
- Infusion-related reactions; hypersensitivity reactions. (BCFI/CBIP 2025)
  Infusion reactions associated with a cytokine release syndrome, which commonly occur at the start of an infusion. Symptoms are typically flu-like and can include fever, chills, nausea, headache, flushing, rash, urticaria, and pruritus; more serious effects occur rarely and include hypotension,

bronchospasm, and cardiac adverse effects. Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, can occur (Brayfield 2025)

2.1.2.2.8.3. Particular precautions

- Patient materials containing important safety information regarding progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) are available. (BCFI/CBIP 2025)
- If symptoms of acute retinal necrosis, such as decreased visual acuity, redness, and eye pain, occur, the patient should be referred to a specialist. (BCFI/CBIP 2025)
- Beware of symptoms of thrombocytopenia. (BCFI/CBIP 2025)
- Concerning vaccination of patients on immunosuppressive therapy: see 2.1.1.4

2.1.2.2.8.4. Specific population

a) Pregnancy

Use during pregnancy: limited but reassuring data. (BCFI/CBIP 2025)

b) Infants born from mothers treated with natalizumab

If the mother has been exposed for most of her pregnancy, it is not recommended to vaccinate her child with a live vaccine before the age of one. (BCFI/CBIP 2025)

c) Breast-feeding

It is not possible to make a statement about the safety of using natalizumab during breastfeeding (no or insufficient information available).

2.1.2.2.9. Alemtuzumab

2.1.2.2.9.1. Contraindications

- HIV infection. (BCFI/CBIP 2025)
- Active infection. (BCFI/CBIP 2025)
- Uncontrolled hypertension. (BCFI/CBIP 2025)
- History of stroke, angina, or myocardial infarction. (BCFI/CBIP 2025)
- Coagulopathy, use of antiplatelet or anticoagulant therapy. (BCFI/CBIP 2025)
- Other associated autoimmune diseases, other than MS. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.9.2. Adverse events

Adverse events are frequent and sometimes very serious. (BCFI/CBIP 2025)

- Reactivation of latent viruses, which can lead to progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), reactivation of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus. (BCFI/CBIP 2025)
- Hematologic disorders. (BCFI/CBIP 2025)
- Infusion-related reactions, usually 1-3 days after infusion: hemorrhagic stroke, myocardial infarction, myocardial ischemia, thrombocytopenia, and pulmonary alveolar hemorrhage. (BCFI/CBIP 2025)
  Infusion reactions associated with a cytokine release syndrome, which commonly occur at the start of an infusion. Symptoms are typically flu-like and can include fever, chills, nausea, headache, flushing, rash, urticaria, and pruritus; more serious effects occur rarely and include hypotension, bronchospasm, and cardiac adverse effects. (Brayfield 2025)
- Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, can occur. (Brayfield 2025)
- Autoimmune diseases: immune thrombocytopenic purpura, thyroid disorders, nephropathy, hepatitis, hemophagocytic lymphohistiocytosis (up to 4 years after treatment), pneumonitis (up to 1 month after infusion), cholecystitis (up to 2 months after infusion). (BCFI/CBIP 2025)
- Severe cardiovascular reactions (including myocardial infarction, stroke). (BCFI/CBIP 2025)
- Anxiety, depression, paraesthesia, tremor, eye disorders, vertigo, cough, oropharyngeal pain, abdominal pain, vomiting, diarrhoea, myalgia, arthralgia, back pain, pain in extremities, and menstruation disorders. Lymphopenia occurs in most patients given alemtuzumab and may be

severe and profound; recovery of lymphocyte counts may take 6 months or longer after stopping treatment. (Brayfield 2025)

- Serious, sometimes fatal, auto-immune disorders have been reported with alemtuzumab. These include thrombocytopenia, neutropenia, and other cytopenias, immune thrombocytopenic purpura, thyroid disorders, hepatitis, nephropathies, and haemophagocytic lymphohistiocytosis. Stroke, myocardial infarction, pulmonary alveolar haemorrhage, and tears in the lining of arteries in the head and neck (cervicocephalic dissection) have occurred and may be fatal. Alemtuzumab may increase the risk of acute acalculous cholecystitis. In common with other immunomodulating therapies, alemtuzumab may increase the risk of malignancies including thyroid cancer, melanoma, and lymphoproliferative disorders. (Brayfield 2025)

2.1.2.2.9.3. Particular precautions

- Screening for latent tuberculosis (anamnestic signs, tuberculin skin test or IGRA test and chest X-ray) should be carried out before treatment is initiated. If screening is positive, latent tuberculosis must be treated for 6 months. (BCFI/CBIP 2025)
- In women: annual screening for human papillomavirus. (BCFI/CBIP 2025)
- Screening for hepatitis B and hepatitis C is sometimes recommended prior to initiation of treatment. (BCFI/CBIP 2025)
- Dietary advice to prevent listeriosis is important: avoid raw meat, unpasteurised dairy products and soft cheese. (BCFI/CBIP 2025)
- Monitor laboratory tests and clinical symptoms to detect the appearance of new autoimmune pathologies. (BCFI/CBIP 2025)
- Inform the patient of the possibility of late reactions and complications (see adverse reactions). (BCFI/CBIP 2025)
- Concerning vaccination of patients on immunosuppressive therapy: see 2.1.1.4.
- Unprotected patients should be vaccinated against shingles prior to treatment. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.9.4. Specific population

a) Pregnancy

- It is not possible to make a statement about the safety of using alemtuzumab during pregnancy (no or insufficient information available). (BCFI/CBIP 2025)
- Reliable contraception is necessary during treatment and for 4 months afterward. (BCFI/CBIP 2025)

b) Breast-feeding

- It is not possible to make a statement about the safety of using alemtuzumab during breastfeeding (no or insufficient information available). (BCFI/CBIP 2025)

c) Infants born from mothers treated with alemtuzumab

- If the mother has been exposed for most of her pregnancy, it is not recommended to vaccinate her child with a live vaccine before the age of one year. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.10. Cladribine

2.1.2.2.10.1. Contraindications

- HIV infection. (BCFI/CBIP 2025)
- Active infection. (BCFI/CBIP 2025)
- Immunodeficiency, immunosuppression. (BCFI/CBIP 2025)
- Progressive malignant disease. (BCFI/CBIP 2025)
- Moderate or severe renal impairment. (BCFI/CBIP 2025)
- Pregnancy and breastfeeding. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.10.2. Adverse events

- Increased risk of infections (e.g., herpes zoster). (BCFI/CBIP 2025)
- Possible increased risk of cancer. (BCFI/CBIP 2025)
- Blood disorders (lymphopenia). (BCFI/CBIP 2025)
- Hepatotoxicity, risk of serious liver damage (BCFI/CBIP 2024e, BCFI/CBIP 2024f)
- Hypersensitivity reactions. (BCFI/CBIP 2025)
- Skin rashes, alopecia. (BCFI/CBIP 2025)

When used orally for the treatment of multiple sclerosis, the most clinically significant adverse effects reported with cladribine were lymphopenia and herpes zoster; other common adverse effects include alopecia and rash (Brayfield 2025)

2.1.2.2.10.3. Particular precautions

- Before initiating treatment: screening for tuberculosis and hepatitis B and C. A baseline MRI should also be performed, the SPC specifies. (BCFI/CBIP 2025)
- Pregnancy should be ruled out before initiating treatment. (BCFI/CBIP 2025)
- Advise patients to follow cancer screening recommendations. (BCFI/CBIP 2025)
- Concerning vaccination of patients on immunosuppressive therapy: see 2.1.1.4.
- Shingles vaccination is recommended before treatment in non-immune patients. (BCFI/CBIP 2025)
- Cladribine should not be initiated within 4 to 6 weeks of receiving a live vaccine. Live vaccines should not be administered during and after treatment until the white blood cell count has returned to normal. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.10.4. Specific population

a) Pregnancy

- Cladribine is contraindicated during pregnancy. (BCFI/CBIP 2025)
- Contraception is recommended for women during treatment and for up to 6 months afterward. (BCFI/CBIP 2025)
- **Men** must use a condom during treatment and for up to 6 months afterward. (BCFI/CBIP 2025)

b) Breast-feeding

- Breastfeeding is contraindicated during treatment and up to 1 week after the last dose of cladribine. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.11. Mitoxantrone

2.1.2.2.11.1. Contra indication

- Pregnancy and breastfeeding. (BCFI/CBIP 2025)
- Severe heart failure; recent myocardial infarction; severe arrhythmias. (BCFI/CBIP 2025)

2.1.2.2.11.2. Adverse events

- Significant cardiotoxicity can occur up to several years after treatment discontinuation and is generally irreversible. Cardiotoxicity depends, among other things, on the total cumulative dose. (BCFI/CBIP 2025)
- Stomatitis, esophagitis. (BCFI/CBIP 2025)
- High fever within 24 hours of administration. (BCFI/CBIP 2025)
- Significant tissue necrosis in the event of extravasation (antidote: dexrazoxane). (BCFI/CBIP 2025)
- Nail dystrophy and onycholysis can occur. (Brayfield 2025)
- Blue coloration of the sclera (BCFI/CBIP 2025) (which can also occur after extravasation) (Brayfield 2025) and urine (BCFI/CBIP 2025).
- Elevation in liver enzyme values may occur; there are occasional reports of severe hepatic impairment in patients with leukaemia, in whom doses are generally higher and adverse effects of mitoxantrone may be more frequent and severe. (Brayfield 2025)

- Treatment with mitoxantrone, either alone or with other antineoplastics and/or radiotherapy, has been associated with an increased risk of development of secondary acute myeloid leukaemia (Brayfield 2025)

2.1.2.2.11.3. Particular precautions

- Regular monitoring of cardiac ejection fraction is necessary. (BCFI/CBIP 2025)
  All patients should be assessed for cardiac signs and symptoms. (Brayfield 2025)
  The risk of symptomatic congestive heart failure is higher after a cumulative dose of 140 mg/m^2, multiple sclerosis patients should not receive a total cumulative dose greater than this. (Brayfield 2025)
- Care is also required in patients with hepatic impairment. (Brayfield 2025)
- Regular blood counts should be performed during treatment. (Brayfield 2025)

2.1.2.2.11.4. Specific population

a) Patients with CV comorbidities

Multiple sclerosis patients with a baseline LVEF below the lower limit of normal should not be treated with mitoxantrone. (Brayfield 2025)

2.2. Avis de l'expert (Dive 2025) *(texte complet voir Brochure des orateurs) (voir également la vidéo)*

2.2.1. Introduction – un peu d'histoire

Le traitement de la sclérose en plaques (SEP) a été complètement bouleversé au cours des 25 dernières années. Les premières thérapies spécifiques, injectables (interféron β et acétate de glatiramère), ont été disponibles en Belgique entre 1996 et 2003. Quatre médicaments ont ainsi été utilisés avec, initialement, des indications qui paraissent aujourd'hui complètement désuètes. Le diagnostic de la maladie reposait sur des critères cliniques qui ne comportaient pas les paramètres d'imagerie et il était nécessaire que le patient ait présenté deux poussées sur une période de deux ans pour justifier l'utilisation de ces médicaments. Les résultats favorables ont d'abord été considérés comme très partiels avec une réduction de la fréquence des poussées de l'ordre de 33 % mais peu d'impact sur la survenue d'un handicap physique à court terme. Ce n'est que près de 20 ans plus tard que les suivis à long terme ont montré un effet favorable indéniable de ces médicaments sur le handicap (physique ou cognitif). Dans le même temps, plusieurs études internationales se sont attachées à évaluer l'effet de ces médicaments dès après la première poussée (syndrome cliniquement isolé – CIS). Les données obtenues ont apporté des informations très importantes : le même médicament, utilisé plus tôt dans l'évolution de la maladie, voit son effet favorable nettement augmenté. Ce principe est encore vérifié aujourd'hui dans des situations très spécifiques comme le syndrome radiologiquement isolé (RIS).

C'est aux alentours de 2006 que deux médicaments novateurs apparaissent : le natalizumab et le fingolimod. Le premier d'entre eux, administré par voie intraveineuse tous les mois, a été conçu pour bloquer l'entrée des cellules immunitaires auto-réactives dans le système nerveux central (SNC). Le second, administré par voie orale, exerce également un effet de blocage du trafic lymphocytaire vers le SNC mais cette fois en périphérie, grâce à une séquestration des lymphocytes circulants dans les organes lymphoïdes. L'utilisation pratique de ces médicaments, et leur prix, vont conduire à une dichotomie entre les traitements de 1re et de 2e ligne. La survenue de complications spécifiques, infectieuses en particulier, sous natalizumab, va nécessiter une surveillance très spécifique. D'autres complications potentielles, avec le fingolimod, vont également requérir des précautions particulières. C'est à ce moment que les autorités introduisent la notion d'expert en SEP dans le but d'assurer une prise en charge conforme aux recommandations scientifiques les plus récentes. Les neurologues qui sont actifs au sein du Groupe Belge d'Étude de la SEP (BSGMS) et qui consacrent une part substantielle

de leurs activités au suivi des PaSEP sont ainsi reconnus comme « experts en SEP ». L'utilisation du natalizumab et du fingolimod n'est autorisée que chez les patients qui souffrent d'une forme agressive de SEP ou qui rechutent sous un traitement de 1re ligne bien conduit. Depuis cette époque, les traitements de la SEP se sont fortement diversifiés dans les deux catégories (1re et 2e lignes). Certains médicaments par voie orale ont permis, pour beaucoup de patients, de quitter des traitements injectables plus contraignants. D'autres médicaments, notamment les anticorps monoclonaux, ont montré une efficacité très élevée. Plus les données scientifiques se sont accumulées, plus le recours précoce à des traitements de haute efficacité a été prôné. Nous sommes dans une situation où tous les paramètres de la vie du patient doivent être pris en considération dans le choix du traitement le plus adéquat dès le moment du diagnostic mais aussi au cours de l'évolution. La dichotomie entre traitements de 1re et de 2e ligne devient de moins en moins conforme aux données scientifiques qui soulignent l'impact des traitements de la SEP sur la fréquence des poussées mais aussi, et peut être surtout, sur la survenue d'un handicap (physique ou fonctionnel au sens large) à moyen et long terme.

2.2.2. Comment les médecins généralistes peuvent-ils suivre le traitement de la SEP ?

2.2.2.1. Que peuvent faire les médecins généralistes eux-mêmes dans le suivi et le traitement de la SEP ?

Les médecins généralistes jouent un rôle majeur dans la communication avec le patient. La période qui suit l'annonce du diagnostic est très difficile pour la grande majorité d'entre eux. Le plus souvent, ils sont jeunes et le diagnostic bouleverse leur vie et leurs projets. Il est donc indispensable que tous les intervenants de soins, dont le médecin généraliste est un élément clé, apportent des réponses claires aux multiples questions que les patients se posent. Il faut éviter à tout prix les explications qui ne reposent pas sur des données scientifiques fiables. Bien souvent, les processus psychologiques de défense du patient le conduisent à évoquer des diagnostics alternatifs qui paraissent plus rassurants (comme la maladie de Lyme, par exemple). L'accès aux informations par internet permet au patient de trouver de multiples sources dont certaines sont farfelues. Le médecin généraliste peut aider considérablement le patient en ayant un discours cartésien et rassurant. La communication optimale entre le médecin traitant, le spécialiste et le patient est la clé d'une prise en charge rationnelle. Le patient doit être informé de sa situation précise et guidé dans le choix thérapeutique le plus adéquat. Certaines options devront être réfutées si un projet de grossesse à court terme est envisagé. Dans d'autres cas, c'est le projet de grossesse qui doit être reporté dans l'attente d'une stabilisation de la maladie neurologique. Le patient qui ne connaît pas les mécanismes de la maladie et qui n'a pas d'information correcte quant à son état ne pourra pas être un acteur de sa propre prise en charge. Le médecin généraliste doit donc évaluer, avec le patient, si toutes les informations ont été transmises et expliquées. Il sera également en 1re ligne pour aider le patient à trouver le spécialiste qui offrira une prise en charge adéquate, dans un climat de confiance. Au besoin, il pourra conseiller certains spécialistes pour demander un autre avis, tout en luttant contre une errance médicale nuisible.

Aucun traitement ne peut prétendre à une efficacité parfaite sans risque. Pour tous les médicaments, il faut être attentif à certains paramètres spécifiques. (McGinley 2021) Nous aborderons, plus loin, les données biologiques qui doivent être monitorées. Le médecin généraliste doit absolument aider le patient à distinguer certains symptômes de la maladie d'éventuels effets secondaires du traitement. Dans certaines situations, le patient ressent des symptômes qu'il attribue au traitement alors qu'il s'agit de plaintes intimement liées à la maladie elle-même. Les affects psychologiques sont très nombreux et le déni de la maladie est souvent associé à une grande difficulté d'acceptation du caractère chronique de la pathologie et de la nécessité d'un traitement prolongé.

Le médecin généraliste joue aussi un rôle très important dans l'accompagnement du patient en termes d'observance thérapeutique. Comme dans beaucoup d'autres affections, les médicaments qui ne sont pas pris correctement ne peuvent apporter le bénéfice attendu.

Si le choix d'un traitement de la SEP est un processus complexe qui requiert la prise en charge spécialisée (McGinley 2021, Cross 2022), le médecin généraliste joue aussi un rôle majeur dans la prise en charge des comorbidités. On estime aujourd'hui que chaque comorbidité augmente le risque de handicap physique à long terme de 22 %. Les maladies métaboliques et cardiovasculaires sont fréquentes et altèrent considérablement le pronostic fonctionnel des PaSEP. L'hygiène de vie, au sens large, est reconnue aujourd'hui comme un facteur essentiel qui influence le devenir des PaSEP. Le médecin généraliste doit absolument promouvoir l'abstinence tabagique, lutter contre l'obésité et s'assurer de la bonne imprégnation en vitamine D. Il faut conseiller aux patients d'entretenir leur réserve fonctionnelle, tant sur le plan physique que cognitif. L'isolement social est particulièrement nuisible à la santé mentale et peut avoir des conséquences multiples. Parmi les comorbidités les plus fréquentes dans la SEP, on retrouve l'anxiété et la dépression. Toutes deux doivent être reconnues, évaluées et prises en charge spécifiquement, que ce soit pharmacologiquement ou non.

Lorsqu'un traitement de la SEP est entamé, le médecin généraliste est aussi un acteur important dans l'évaluation du bénéfice mais aussi de la tolérance de ce traitement. Il est donc important que le spécialiste mentionne, dans ses courriers, les éléments principaux qui constituent les potentiels effets secondaires. La diversité des médicaments de la SEP est telle qu'un résumé des effets secondaires les plus importants doit être transmis par le spécialiste au médecin traitant. En cas de doute, celui-ci doit pouvoir contacter le spécialiste facilement pour discuter de la situation spécifique du patient. Que ce soit dans la phase diagnostique ou dans le suivi du traitement, le médecin généraliste doit absolument éviter d'émettre oralement des hypothèses sans qu'elles ne soient étayées. Malheureusement, il n'est pas rare que la SEP ou son traitement soient considérés comme responsables de tel ou tel symptôme alors que la cause de ce symptôme est sans rapport avec la maladie ou son traitement. De nouveau, la détection des comorbidités est un élément fondamental et le rôle du médecin généraliste est essentiel dans ce contexte. L'exemple des troubles du sommeil est très classique à ce point de vue.

2.2.2.2. Quand est-il nécessaire de demander conseil ou de s'adresser à un spécialiste ?

Beaucoup de situations requièrent une bonne collaboration entre le médecin généraliste et le spécialiste. Le neurologue reste, la plupart du temps, l'interlocuteur privilégié. Dès la phase diagnostique, le médecin généraliste est le mieux placé pour connaître le patient qu'il suit habituellement. Il connaît ses antécédents, sa situation socio-professionnelle ou tout autre élément susceptible d'être associé à certaines manifestations cliniques. La mise en œuvre de l'exploration va démarrer chez le médecin généraliste. Bien souvent, les délais de rendez-vous sont très importants, que ce soit chez un spécialiste ou pour une imagerie (IRM). Le médecin généraliste connaît bien souvent, à travers son réseau, le moyen de contacter directement un spécialiste. Il va pouvoir exposer précisément la problématique et induire une attitude plus efficiente de la part du spécialiste. Le médecin généraliste joue également un rôle clé dans la nécessité d'adresser un patient au service d'urgence. L'exemple d'un flou visuel unilatéral important chez une jeune femme est typique de la situation qui nécessite une exploration urgente. Chez un PaSEP connu, la survenue de symptômes aigus, nouveaux, sévères (comme une paraparésie récente ou une diplopie par exemple), va aussi nécessiter que le médecin généraliste adresse son patient aux urgences sans délai. La situation spécifique du patient, au début de l'évolution ou plus tardivement, va souvent soulever des questions quant à d'éventuelles modifications du traitement de fond. Les PaSEP sont également suivis en imagerie (IRM). Aujourd'hui, les comptes-rendus des examens sont directement accessibles par voie électronique. Il n'est pas rare que le patient lui-même s'enquiert des résultats de tel ou tel examen et découvre des informations qui sont parfois difficiles à gérer. Ainsi, si une IRM cérébrale fait état de

l'apparition d'une nouvelle lésion, le patient peut, parfois à tort, considérer que la maladie évolue. Il va éventuellement se tourner vers le médecin généraliste pour avoir sa propre interprétation. Bien souvent, l'analyse précise de l'imagerie va nécessiter l'expertise du neurologue qui jugera si une interprétation spécifique des résultats doit être appliquée. Dans le doute, la relation en trio (patient – médecin généraliste – spécialiste) doit fonctionner pour répondre aux attentes et inquiétudes du patient.

Les PaSEP présentent régulièrement des plaintes directement ou indirectement liées aux lésions en présence. L'exemple de la dysfonction sphinctérienne est très typique de cette problématique. La gestion des infections urinaires est ici très spécifique. Il faut éviter des prescriptions d'antibiotiques sans raisonnement cohérent. La réalisation d'une analyse d'urine est vraiment très simple et permet de préciser non seulement le diagnostic mais aussi d'utiliser l'antibiotique adéquat. Le recours à des antibiotiques puissants, comme les quinolones, pour une infection urinaire basse sans fièvre est malheureusement trop fréquent. Des prescriptions prolongées de nitrofurantoïne peuvent avoir des effets toxiques. Dans ce type de circonstances, la prise en charge va dépendre non seulement du neurologue mais aussi de l'urologue. La dyssynergie vésico-sphinctérienne est fréquente chez les PaSEP. Sa mise au point est importante et peut aboutir à une prise en charge complexe. Dans certaines circonstances, le patient va devoir pratiquer l'auto-sondage. C'est une étape difficile à franchir pour certains. La compréhension des mécanismes qui sont en présence est essentielle et il faut lutter contre des idées préconçues et répandues. Certains patients pensent que l'auto-sondage favorise les infections alors que c'est tout l'inverse. Le médecin généraliste doit participer aux explications dont le patient a besoin. Il doit lui-même être bien informé des modalités de traitement de la dyssynergie et aider le patient à la prise en charge de cette problématique. La gestion de la douleur chronique est aussi un élément très important de la prise en charge des PaSEP (McGinley 2021, Cross 2022). De multiples facteurs sont en présence. La caractérisation de la douleur est essentielle car elle va conditionner non seulement la mise au point diagnostique mais aussi le traitement. Parmi les situations les plus classiques, la douleur neuropathique est fréquente chez les patients. Elle peut revêtir différentes formes et topographies. L'approche pharmacologique est importante, parfois complexe, mais elle n'est pas unique. Le dialogue optimal entre le médecin généraliste et le neurologue permet de mieux cerner les différentes options qui dépendent de l'ensemble des paramètres d'un patient déterminé. Dans d'autres circonstances, la douleur est moins spécifique, plus diffuse et parfois en relation plus distante avec la SEP. Les douleurs musculaires et articulaires sont fréquentes et leur prise en charge est très différente de celle qui concerne les manifestations neuropathiques. De nouveau, le médecin généraliste qui connaît son patient de longue date, pourra reconnaître certains éléments qui permettront une prise en charge plus efficiente. Dans certaines circonstances, les douleurs diffuses sont intimement liées à des perturbations plus globales, notamment du sommeil. Elles se rapprochent de manifestations fréquentes, comme la fatigue par exemple. Une prise en charge holistique, avec le recours à d'autres spécialistes que le neurologue traitant, est parfois nécessaire et peut aboutir à une optimisation des soins. Enfin, nous avons déjà souligné l'importance de la prise en considération des comorbidités (McGinley 2021, Cross 2022, Jakimovski 2024). Les maladies cardio-vasculaires et métaboliques sont les plus fréquentes. Souvent, le médecin généraliste peut lui-même prendre ces problématiques en charge mais il est parfois nécessaire de faire appel à un autre spécialiste que le neurologue. Le médecin généraliste joue alors pleinement son rôle central de cohésion des soins. Il en va de même de pathologies associées, telle que les maladies articulaires ou digestives. Dans certaines circonstances, un diagnostic précis d'une comorbidité va conditionner le choix ou l'orientation du traitement de fond de la SEP.

En résumé, il est certainement toujours adéquat qu'un dialogue puisse s'établir entre le médecin généraliste et le neurologue, pour apporter une prise en charge adaptée et optimale du patient. Chaque situation qui pose question pour le médecin généraliste peut sans aucun doute motiver une demande d'avis et de conseil auprès du neurologue mais aussi de tout autre spécialiste potentiellement impliqué dans la prise en charge. La prescription de certains examens d'imagerie doit tenir compte du contexte de SEP et il est certainement plus efficient que le médecin généraliste puisse

s'adresser au neurologue pour qu'un examen IRM par exemple soit réalisé dans des conditions optimales en tenant compte de la maladie neurologique.

2.2.2.3. Comment reconnaître les exacerbations (poussées) de la SEP et quelles sont les mesures à prendre dans ce cas ?

La poussée de SEP est une notion très importante à préciser. Par définition, il s'agit d'un événement clinique nouveau ou l'accentuation significative d'un déficit préexistant, pendant au moins 24 heures et en dehors d'un contexte de fièvre ou d'infection (McGinley 2021, Jakimovski 2024). Il s'agit donc d'une manifestation clinique. La survenue de nouvelles lésions en imagerie ou une activité inflammatoire focale caractérisée par une prise de contraste n'est donc pas une poussée si elle n'a pas d'expression clinique. Le plus souvent, les manifestations s'installent sur une période de plusieurs jours avec une croissance parfois rapide des symptômes. Avant que le diagnostic de SEP ne soit posé, la reconnaissance d'une plainte neurologique spécifique est parfois difficile. Lorsque le diagnostic est connu, il faut absolument bien distinguer la survenue d'un fait nouveau d'une fluctuation des manifestations de base. Le médecin généraliste habituel du patient connaît sa situation chronique et doit tenir compte de chaque élément individuel. Certains patients ne font appel au médecin généraliste ou spécialiste que de manière très ponctuelle et toujours à bon escient. D'autres sont inquiets et craignent une poussée lorsqu'ils ressentent une manifestation un peu plus importante que leurs symptômes habituels. Il faudra donc bien distinguer des situations typiques (comme un flou visuel unilatéral précédé de douleurs à la mobilisation du globe oculaire) d'autres plaintes beaucoup moins spécifiques (comme quelques paresthésies peu systématisées). Entre ces deux extrêmes, tous les scénarii sont possibles. Les facteurs psychologiques jouent un grand rôle également et le médecin généraliste qui connaît bien son patient en tiendra compte. La notion de contexte infectieux et de fièvre est essentielle. En effet, si un patient déterminé qui présente un certain déficit souffre d'une infection ou de tout autre phénomène qui augmente la température corporelle, il peut ressentir une accentuation de ses symptômes de manière transitoire. Il s'agit du phénomène d'Uhthoff (McGinley 2021, Jakimovski 2024). Il ne s'agit pas d'une poussée même si cela peut en prendre l'allure. Le traitement de l'infection et l'hydratation sont les mesures à prendre. Parfois, les plaintes sont relativement prolongées. Un patient qui a présenté une névrite optique par le passé peut percevoir un flou visuel pendant plusieurs heures après avoir été exposé à la chaleur (bain chaud, activité physique). Cela reste vrai pour des plaintes motrices chez un patient qui a des lésions médullaires par exemple. La détection d'une poussée est importante car elle va déterminer l'indication éventuelle d'un traitement aigu mais aussi d'une possible modification du traitement de fond. Toutes les poussées ne requièrent pas une corticothérapie à haute dose. Les corticoïdes permettent de réduire l'intensité du déficit pendant la poussée et accélèrent la vitesse de récupération mais ils ne changent que très peu le pronostic fonctionnel à moyen et long terme. Il ne faut absolument pas prescrire de petites doses de méthylprednisolone (64 ou 32 mg par exemple, pendant quelques jours). Cette posologie est insuffisante pour être efficace, peut masquer certaines caractéristiques de la poussée et provoque des effets secondaires. Comme mentionné ci-dessus, la poussée est définie cliniquement. Elle ne nécessite pas toujours une imagerie pour être confirmée. Bien souvent, une IRM est cependant réalisée, selon la topographie du syndrome clinique, car elle va permettre de quantifier l'importance du processus inflammatoire actif. Idéalement, l'IRM doit être réalisée avant le début de la corticothérapie pour ne pas provoquer une fermeture de la barrière hémato-encéphalique et entraver l'interprétation des images obtenues en pondération T1 après injection de contraste. Dans certaines circonstances, l'IRM ne peut pas être obtenue avant le traitement et sera reportée. Elle se fera alors sans injection de contraste et permettra de mesurer les lésions hyperintenses en pondération T2 ou FLAIR. Le traitement de la poussée repose avant tout sur une corticothérapie à haute dose et pour une courte période (1.000 mg de méthylprednisolone par jour pendant 3 à 5 jours consécutifs). Pendant longtemps, seule la voie parentérale (intraveineuse) était utilisée. Des données plus récentes ont montré que la même dose administrée par voie orale permettait d'obtenir un effet comparable. Le

plus souvent c'est une préparation magistrale qui est prescrite. Il n'est pas rare de devoir prévenir le pharmacien qui est souvent surpris de l'importance de la dose. Ce type de traitement n'est pas dénué d'effets secondaires (hypertension, majoration de la glycémie, insomnie, etc.). Le médecin généraliste doit être informé du traitement de la poussée et vérifier qu'il est correctement toléré. Dans des circonstances plus sévères, le traitement de la poussée est administré en milieu hospitalier. Il faut parfois recourir à des échanges plasmatiques dans les jours qui suivent car la récupération fonctionnelle peut être jugée insuffisante. Cette attitude est relativement récente et particulièrement appliquée en présence d'une poussée sévère, notamment de névrite optique. Les échanges plasmatiques ont un effet immunosuppresseur intense et rapide qui va se prolonger pendant plusieurs semaines, bien après la sortie du patient de l'hôpital (Cross 2022). De nouveau, le médecin généraliste doit être bien informé de la situation du patient et surveiller l'évolution de la symptomatologie neurologique mais aussi veiller à l'absence de survenue de potentiels effets secondaires, notamment infectieux. Il est en 1re ligne dans le suivi et joue un rôle administratif important. Il va falloir suivre le patient et gérer son incapacité de travail selon son évolution et toute une série de paramètres qui lui sont propres. La survenue d'un souci éventuel va nécessiter un dialogue avec le neurologue traitant pour assurer la suite de la prise en charge. Des décisions de modification de traitement de fond devront parfois être prises, toujours dans un climat de collaboration et d'information du patient qui doit connaître sa situation et être un acteur de sa prise en charge.

2.2.3. Comment les médicaments contre la SEP affectent-ils la numération sanguine et quand un résultat est-il anormal ?

Avant toute chose, il est essentiel que le médecin généraliste soit bien au courant du traitement proposé et qu'il puisse s'assurer que le patient a été correctement informé des différentes options disponibles, selon sa situation spécifique. La notion de patient « acteur » de sa prise en charge est essentielle. Il faudra s'assurer de l'absence de contre-indication à l'utilisation de telle ou telle molécule mais aussi de potentielles interactions médicamenteuses. Certaines circonstances spécifiques, comme l'hypertension ou des antécédents coronariens, peuvent être autant d'alertes dont il faudra tenir compte.

Tous les traitements de la SEP nécessitent une surveillance de certains paramètres biologiques (McGinley 2021, Cross 2022, Jakimovski 2024). Avant le démarrage d'un traitement, un bilan général doit être réalisé. Il comportera la numération des cellules sanguins, la vérification de l'absence de syndrome inflammatoire ou de perturbation des tests hépatiques, un bilan thyroïdien et un dosage des vitamines principales (vitamine B12, acide folique et vitamine D). Un bilan sérologique est également nécessaire. La sérologie EBV est pratiquement systématiquement positive en IgG chez un PaSEP. Le plus souvent, le bilan sérologique devra comporter également la vérification du statut sérologique pour l'herpès virus (HSV), l'hépatite B et parfois un Quantiféron. Nous aborderons plus loin l'importance de ces analyses dans la mise à jour du calendrier vaccinal avant le début d'un traitement de la SEP.

Les traitements par interféron β nécessitent un suivi de la numération sanguine, des tests hépatiques et de la fonction rénale. Ces analyses sont réalisées habituellement 2 à 4 x par an, selon les circonstances spécifiques de chaque patient. Il n'est pas rare de constater des modifications modérées qui n'imposent aucune mesure spécifique. Exceptionnellement, des perturbations plus sévères vont requérir un arrêt immédiat du traitement et une attitude parfois urgente (l'exemple d'un syndrome hémolytique et urémique en est une illustration).

L'acétate de glatiramère est un traitement très bien toléré sur le plan clinique et biologique. Il ne nécessite pas de surveillance particulière.

Ni les interférons ni l'acétate de glatiramère ne sont associés à un risque infectieux accru, en dehors de perturbations hématologiques exceptionnelles.

Le tériflunomide est un traitement par voie orale fréquemment utilisé. Il est considéré comme un immunomodulateur. Son action réside dans l'inhibition de l'amplification de la réponse immunitaire adaptative. Il exerce une inhibition de la dihydro-orotate déshydrogénase (DHODH). La surveillance biologique est très stricte pendant les 6 premiers mois (1 x par mois) avec la vérification de la numération sanguine et des tests hépatiques. On observe assez régulièrement une lymphopénie modérée et parfois une élévation des transaminases. L'arrêt du traitement en raison de perturbations biologiques est rare mais pas exceptionnelle. Au-delà des six premiers mois, des analyses sont recommandées tous les 3 mois. Le tériflunomide est formellement contre-indiqué en cas de grossesse.

Le fumarate de diméthyle (FDM) est aussi un médicament fréquemment utilisé, par voie orale, en 1re ligne. Son utilisation chez la femme jeune en âge de procréer est parfois privilégiée car les données récentes de la littérature montrent son innocuité en tout début de grossesse. Il peut être maintenu jusqu'à ce qu'une grossesse soit connue. Il s'agit aussi d'un immunomodulateur, dont on ne connaît que partiellement le mode d'action, par interaction sur la voie du NRF2. Il nécessite une surveillance biologique régulière, tous les 3 mois, au long cours. Il peut être associé à une lymphopénie. Celle-ci est induite par un trouble de la lymphopoïèse et la remontée lymphocytaire, après arrêt du traitement, peut nécessiter une longue période (plusieurs mois). Toute lymphopénie de grade III (taux de lymphocytes inférieur à 500/mm^3) nécessite un arrêt du traitement. Cette perturbation hématologique peut être observée à tout âge mais est plus fréquente chez les patients masculins et au-delà de 50 ans. Une lymphopénie prolongée sous FDM est associée à un risque accru de complication infectieuse rare mais sévère, la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP). Le FDM est également potentiellement responsable de perturbations des tests hépatiques et ceux-ci seront systématiquement évalués lors des analyses trimestrielles.

Deux médicaments de 1re ligne sont des modulateurs des récepteurs S1P. Il s'agit de l'ozanimod et du ponésimod. Les récepteurs S1P sont situés sur la paroi membranaire des lymphocytes (B et T) et sont impliqués dans la migration lymphocytaire depuis les organes lymphoïdes jusqu'au flux sanguin. Par définition, ces médicaments provoquent donc une lymphopénie dite de « séquestration ». Ce sont des inhibiteurs du trafic lymphocytaire, ce qui est la pierre angulaire de leur mécanisme d'action. La nuance entre les deux molécules concerne la demi-vie (plus longue pour l'ozanimod), la présence de métabolites actifs (absents pour le ponésimod), la notion d'interactions médicamenteuses (absentes pour le ponésimod) et l'importance de la lymphopénie (un peu plus marquée sous ponésimod). Le bénéfice clinique n'est pas lié à la profondeur de la lymphopénie circulante. La grande majorité des patients sous modulateurs de récepteurs S1P présentent donc une lymphopénie avec des valeurs qui sont souvent entre 400 et 900 lymphocytes par mm^3. Contrairement à la situation qui concerne le FDM cette observation ne nécessite pas d'attitude spécifique. Les biologies devront être réalisées tous les trois mois pour s'assurer de l'absence de lymphopénie de grade IV (en dessous de 200 lymphocytes par mm^3) et surveiller les tests hépatiques, surtout si d'autres médicaments sont utilisés. Le risque infectieux est majoré vis-à-vis de certains virus (surtout HSV et HPV). Ces médicaments sont contre-indiqués pendant une grossesse et doivent être suspendus avant la conception.

Le premier traitement oral de la SEP est encore catégorisé en 2e ligne. Il s'agit du fingolimod qui exerce aussi son action par la modulation, moins spécifique que pour les deux molécules précédentes, des récepteurs S1P. Il va donc provoquer une lymphopénie de séquestration également associée à un risque infectieux pour l'HSV et l'HPV. La surveillance biologique est la même que pour l'ozanimod et le ponésimod. L'instauration d'un traitement par fingolimod nécessite un ECG de repos (comme c'est le cas pour tous les modulateurs de récepteurs S1P) mais aussi un monitoring de l'ECG pendant les 6 heures qui suivent la première prise. Le fingolimod reste aujourd'hui le traitement le plus puissant

accessible aux patients qui présentent une SEP avant 18 ans. La surveillance biologique doit être réalisée tous les 3 mois.

Le natalizumab est le premier anticorps monoclonal utilisé dans le traitement de la SEP. Il agit par un blocage de l'entrée des lymphocytes au sein du SNC. C'est donc, lui aussi, un inhibiteur du trafic lymphocytaire mais cette fois au niveau central. Il bloque une molécule d'adhésion des cellules à la paroi endothéliale. Ce médicament a une efficacité très élevée et rapide. Il a tout d'abord été utilisé toutes les quatre semaines par voie intraveineuse puis, beaucoup plus récemment, par voie sous-cutanée. Des schémas d'administration avec augmentation de l'intervalle de doses ont été développés et sont maintenant courants, toutes les six semaines (Cross 2022). Le natalizumab est fréquemment associé à une augmentation modérée de la lymphocytose périphérique. La surveillance biologique est très importante et très spécifique. Elle concerne la sérologie JC virus (et non pas la PCR JC virus). Le JC virus est fréquemment répandu dans la population générale au stade quiescent. Sous natalizumab, au-delà de deux années de traitement, ce virus peut provoquer une infection cérébrale sévère et parfois fatale. Il s'agit de la LEMP que nous avons évoquée ci-dessus. Les données accumulées depuis le début de l'utilisation du natalizumab permettent de considérer qu'il ne faut pas utiliser ce médicament chez les patients séropositifs pour le JC virus (du moins avec un index > à 0,9) car le risque de LEMP est trop élevé. Ce risque se majore encore avec l'âge. Les patients séronégatifs pour le JC virus doivent être surveillés tous les 3 mois pour s'assurer qu'il n'y a pas de séroconversion pour ce virus. Récemment, le natalizumab peut être administré à domicile et en sous-cutané. Prochainement, le patient pourra réaliser lui-même les injections. Cette situation amplifie encore la nécessité d'une vigilance extrême. Il faut être certain que les sérologies JC virus sont effectuées régulièrement et que le patient est informé des risques. La survenue d'un événement neurologique sous traitement par natalizumab doit toujours faire évoquer la possibilité de déclenchement d'une LEMP, surtout s'il s'agit de symptômes un peu inhabituels dans le contexte de la SEP (comme des troubles du langage ou du comportement).

Les anticorps monoclonaux anti-CD20 (ocrélizumab, ofatumumab et ublituximab) sont des anticorps cytotoxiques qui détruisent les lymphocytes porteurs du marqueur CD20 (essentiellement les lymphocytes B). La découverte de leur effet favorable dans la SEP a non seulement modifié le paysage thérapeutique mais aussi la compréhension de certains mécanismes physiopathologiques de la maladie (McGinley 2021, Cross 2022, Jakimovski 2024). Ils sont tous associés à une diminution majeure du taux de lymphocytes B dans le sang circulant. La lymphocytose globale peut être modérément réduite. La surveillance biologique régulière (tous les 3 à 6 mois) nécessite la vérification de la numération sanguine mais aussi des tests hépatiques. Ils peuvent être associés à des formes très sévères d'hépatite B et le statut sérologique du patient à ce sujet doit être vérifié (voir plus loin dans le cadre des vaccinations). Le bénéfice thérapeutique ne réside pas tant dans la réduction de la production des anticorps mais plutôt dans l'interférence de communication entre les lymphocytes B (présentateurs d'antigènes) et les lymphocytes T. Les modalités d'administration sont différentes (voie intraveineuse tous les six mois pour l'ocrélizumab et l'ublituximab) et voie sous-cutanée pour l'ofatumumab (une fois par semaine pour 3 semaines puis une fois tous les mois). Plus récemment, l'ocrélizumab peut aussi être administré par voie sous-cutanée tous les six mois, à l'hôpital. Ces médicaments sont utilisés en continu pendant plusieurs années et sont associés à une diminution des taux d'immunoglobulines, dans une proportion variable. Les plus souvent, ce sont les IgM qui se réduisent puis les IgA et enfin les IgG. Une hypogammaglobulinémie, en soi, ne pose pas de problème spécifique mais elle peut être associée à une augmentation de la fréquence des infections (voies aériennes supérieures, infections respiratoires ou urinaires). Ce risque augmente avec la durée d'utilisation du traitement et l'âge. Les anticorps anti-CD20 sont utilisés dans le traitement des formes rémittentes de la SEP avec une haute efficacité. L'ocrélizumab est le seul qui a montré un effet favorable dans les formes primaires progressives de la maladie. Il n'est donc pas rare qu'il soit utilisé chez des patients plus âgés que dans les formes rémittentes. La surveillance clinique et biologique doit donc être d'autant plus stricte.

L'alemtuzumab est aussi un anticorps monoclonal cytotoxique qui agit cette fois sur les lymphocytes B et T porteurs du marqueur CD52. Il s'administre selon une modalité très particulière, par voie intraveineuse avec une perfusion par jour pendant 5 jours la première année puis une perfusion par jour pendant 3 jours la seconde année. Des cycles complémentaires sont parfois utilisés si la maladie se réactive. L'alemtuzumab provoque une destruction de tous les lymphocytes dans les heures qui suivent la perfusion. Les lymphocytes se reconstituent progressivement dans les mois qui suivent avec un retour des lymphocytes B plus rapide que celui des lymphocytes T. Ce médicament est extrêmement efficace sur l'évolution de la SEP mais est associé, fréquemment, à la survenue d'autres maladies auto-immunes secondaires. Par ordre de fréquence, on mentionnera des thyroïdites auto-immunes (le plus souvent maladie de Basedow), des purpura thrombocytopéniques et des néphropathies. Les pathologies thyroïdiennes sont observées dans plus de 30 % des cas. Cette auto-immunité secondaire requiert une surveillance biologique très stricte et prolongée (tous les mois pendant les quatre années qui suivent la dernière perfusion). Dans les quatre semaines qui suivent les perfusions, les patients doivent recevoir une prophylaxie anti-VZV (aciclovir). Une prophylaxie contre la listériose est également nécessaire (régime spécifique dès le mois qui précède les perfusions), parfois avec des sulfamidés. Si le bénéfice thérapeutique très important de ce médicament est indéniable, la venue des anticorps anti-CD20, plus aisés à manipuler, a limité considérablement l'utilisation de l'alemtuzumab qui n'est plus proposé que dans des situations exceptionnelles. Ce médicament a introduit un concept spécifique de traitement de reconstitution immunitaire (IRT pour *Immune Reconstitution Therapy*). Le principe est de provoquer une déplétion lymphocytaire (B surtout et T dans une proportion un peu moindre) suivie d'une repopulation des lymphocytes avec un profil immunologique modifié. La proportion de lymphocytes B mémoires auto-réactifs est réduite et remplacée par des lymphocytes B dits naïfs. C'est cette « reprogrammation » immunologique qui est associée à l'effet bénéfique dans les formes rémittentes de la SEP (Cross 2022).

La cladribine est le second médicament qui agit par ce biais de reprogrammation du système immunitaire. Il s'agit d'un ancien médicament encore utilisé dans le traitement des leucémies à tricoleucocytes. Dans la SEP, c'est un médicament par voie orale qui est administré à raison de deux cycles (une semaine par mois pendant deux mois consécutifs) à un an d'intervalle. La dose totale est de 3,5 mg/kg. Le médicament provoque une apoptose des lymphocytes B et T et l'induction d'une lymphopénie transitoire. Le plus souvent la lymphopénie reste moyenne à modérée (de grade I à III) et est un peu plus importante après l'administration de la deuxième année de traitement. De nouveau, c'est dans la modification de la proportion des lymphocytes B naïfs que réside le mécanisme d'action et le bénéfice clinique avec des rémissions parfois très prolongées (plus de dix ans). La première dose ne peut être administrée que si la lymphocytose totale est supérieure à 1.000 lymphocytes par mm^3 et la seconde année de traitement ne peut être prise que si le taux de lymphocytes est supérieur à 800 par mm^3. La biologie devra être suivie aux mois 3 et 6 après la prise de chaque cycle et avant la prise de la deuxième année de traitement. Si une lymphopénie de grade IV survient (ce qui est exceptionnel), une prophylaxie par aciclovir sera nécessaire jusqu'à ce que le taux de lymphocytes soit supérieur à 200 par mm^3.

2.2.4. Quelles sont les implications des médicaments contre la SEP en matière de vaccinations ?

À l'entame de ce chapitre, il faut tout d'abord rappeler qu'aucune vaccination n'est associée à un risque accru de développer la SEP ou de souffrir d'une rechute de la maladie (Frederiksen 2017, Otero-Romero 2023).

La mise à jour du calendrier vaccinal, avant l'instauration d'un traitement spécifique de la SEP, est hautement recommandée (Otero-Romero 2023, Schade 2025). Le médecin traitant joue un rôle clé dans cette démarche. Il devra revoir toutes les vaccinations classiques, collecter les informations et les documenter. Malheureusement, dans notre pays, la couverture vaccinale contre certaines infections

sévères comme la rougeole se réduit dans la population générale. Le médecin généraliste devra aborder cette problématique avec le PaSEP et veiller à ce qu'il soit protégé. Idéalement, le patient doit disposer d'une carte de vaccination qui mentionne les différents vaccins administrés et les dates correspondantes. Une attention particulière devra être de mise pour la vaccination HPV, pour tous les patients, masculins et féminins. La sérologie VZV devra également être vérifiée. La vaccination contre la fièvre jaune (et tous les vaccins vivants atténués) est une situation particulière car elle est formellement contre indiquée sous de multiples traitements de la SEP (à l'exception des interférons, acétate de glatiramère et traitements d'induction après la période de lymphopénie). Si des voyages dans des pays qui nécessitent cette vaccination sont envisagés, il est donc hautement préférable d'administrer ce vaccin avant le début du traitement de fond et 4 semaines au moins après corticothérapie. La restriction de 4 semaines après corticothérapie est valable pour tous les vaccins. Le traitement de la SEP pourra débuter 4 semaines après l'administration d'un vaccin vivant atténué (Frederiksen 2017, Otero-Romero 2023, Schade 2025).

Les vaccinations contre la grippe saisonnière, la COVID et les infections respiratoires sont recommandées chez la plupart des patients. La vaccination contre le pneumocoque (Prevenar 20 une fois dans la vie et Pneumovax 23 tous les 5 ans) est certainement utile chez les patients de plus de 50 ans ou tout patient qui souffre de comorbidité cardio-respiratoire. Le vaccin contre le VRS est également de plus en plus souvent proposé chez des patients fragiles sur le plan respiratoire. Les traitements par anti-CD20 et modulateurs des récepteurs S1P sont associés à une nette réduction de la réponse vaccinale. Il est donc toujours préférable de vacciner les patients avant de débuter ce type de traitement (Otero-Romero 2023, Schade 2025). Si cela n'est pas possible, sous anti-CD20, on proposera la vaccination à distance de la dernière administration (au 5e mois pour les formes injectables tous les 6 mois et la semaine qui précède l'administration suivante de l'ofatumumab). Sous anti-CD20, le risque d'hépatite B sévère est nettement majoré. Il est donc très souhaitable de procéder à la vaccination contre l'hépatite B avant l'instauration de ce type de traitement. Des schémas rapides (3 injections : J0, J7 et J21 puis M12) peuvent être utilisés. Dans tous les cas, la balance bénéfice-risque doit être évaluée. Un patient jeune qui travaille dans le monde de la santé devra absolument être vacciné contre l'hépatite B alors qu'un patient plus âgé au risque de contamination très faible pourra éventuellement ne pas être vacciné. La vaccination contre le VZV est indispensable avant tout traitement associé à une lymphopénie si la sérologie est négative. La vaccination contre HSV est également nécessaire chez le patient séronégatif. Les précautions qui concernent les anti-CD20 et les modulateurs de récepteurs S1P sont également valables pour les médicaments d'induction (IRT) mais les restrictions sont limitées à la période de lymphopénie, surtout pour l'alemtuzumab.

2.2.5. Quels sont les effets indésirables les plus courants des médicaments contre la SEP, à court et à long terme ?

Les interférons β sont associés à un état grippal dans les suites des injections. Une prophylaxie par paracétamol ou ibuprofène est souvent nécessaire. L'acétate de glatiramère peut être associé à des réactions systémiques parfois intenses mais très transitoires, sous la forme de malaises d'allure vagale. Ces médicaments ont fait la preuve de leur innocuité très importante à long terme. Ces produits sont associés à des lésions cutanées en relation avec des injections fréquentes. Il peut s'agir d'infections et de nécroses. Le plus souvent, ce sont des zones d'atrophie du tissu sous-cutané, parfois avec des calcifications, qui surviennent au niveau des sites d'injections fréquentes.

Le tériflunomide est associé à des effets secondaires digestifs (accélération du transit) et à un amincissement de l'épaisseur des cheveux. Cela reste habituellement très modéré. Rarement, il peut provoquer une neuropathie périphérique axonale sensitive qui nécessite l'arrêt du traitement. Des signes de toxicité hématologique ou hépatique sont possibles.

Le FDM est associé à des troubles digestifs qui sont souvent nettement atténués lorsque le patient prend son traitement avec un bol alimentaire. Il peut également provoquer des flushs (érythème facial le plus souvent) transitoires. Lorsque cela est trop gênant, de petites doses d'aspirine (80 à 100 mg) limitent cet effet secondaire. Nous avons déjà mentionné les précautions indispensables qui concernent la surveillance de l'hémogramme. Des signes de toxicité hépatique sont également possibles.

Ni le tériflunomide ni le FDM ne sont associés à des dangers spécifiques à long terme en dehors de ceux mentionnés plus haut (Cross 2022).

Les modulateurs de récepteurs S1P (ozanimod, ponésimod et fingolimod) provoquent une bradycardie très transitoire après la première prise. Un ECG de repos avant traitement est indispensable pour exclure un trouble de conduction auriculo-ventriculaire. Seul le fingolimod requiert un monitoring ECG pendant les six premières heures qui suivent la première prise. Les médicaments de cette famille sont associés à un risque carcinologique cutané majoré (surtout cancer basocellulaire et dans une moindre mesure mélanome). Une surveillance dermatologique annuelle est nécessaire. Un examen ophtalmologique est également nécessaire après trois mois de traitement pour exclure un œdème papillaire, parfois totalement asymptomatique. Ceci est encore plus important chez le patient diabétique. À long terme, en particulier chez des patients plus âgés traités par fingolimod depuis de nombreuses années, le risque d'infection opportuniste doit être mentionné (LEMP et cryptococcose).

Les effets secondaires immédiats du natalizumab sont rares. Il peut y avoir des réactions allergiques qui imposent l'arrêt du traitement. Les risques les plus élevés concernent l'infection opportuniste par le JC virus dont nous avons parlé plus haut.

L'arrêt brutal des modulateurs de récepteurs S1P et du natalizumab représente un risque spécifique lié à leurs modes d'actions. Il s'agit d'un phénomène de rebond de la maladie inflammatoire neurologique, parfois très sévère. Cela impose une attitude de relais thérapeutique si ces médicaments doivent être suspendus pour effet secondaire ou dans le cas d'une grossesse (Cross 2022, Jakimovski 2024).

Les anti-CD20 sont bien tolérés. Pour les formes administrées par voie intraveineuse, une prophylaxie des réactions à la décharge cytokinique est nécessaire (antihistaminiques, corticoïdes et paracétamol). L'ofatumumab est souvent précédé d'un traitement par antihistaminique et paracétamol pour les premières injections uniquement.

Les effets secondaires à long terme concernent surtout le risque infectieux en relation directe ou indirecte avec l'hypogammaglobulinémie. Un débat a eu lieu dans la littérature concernant une éventuelle majoration du risque carcinologique à long terme mais aucune donnée probante validée ne va dans ce sens (Cross 2022).

L'alemtuzumab n'est plus que rarement utilisé. Nous avons mentionné son effet secondaire principal qui concerne l'auto-immunité secondaire. Elle impose un suivi très strict. Aucune toxicité spécifique à long terme n'a été décrite.

La cladribine est bien tolérée. Nous avons déjà mentionné la surveillance liée à la lymphopénie transitoire et le risque infectieux à court terme. Il est absent après le retour d'une lymphocytose normale. Un débat a eu lieu quant à un risque carcinologique majoré par ce médicament. Il a été clôturé après l'obtention de larges registres de surveillance, avec plus de 15 ans de suivi. La cladribine n'est pas associée à un risque carcinologique majoré.

2.3. Conclusion du jury

2.3.1. Comment les médecins généralistes peuvent-ils suivre le traitement de la SEP ?

2.3.1.1. Que peuvent faire les médecins généralistes eux-mêmes dans le suivi et le traitement de la SEP ?

Il est conseillé d'impliquer le médecin généraliste ou le cabinet médical dans :

- La fourniture d'informations (de base) au patient.
- Une évaluation annuelle détaillée de chaque aspect des soins (en collaboration avec l'équipe SEP).
- La reconnaissance et l'exploration du diagnostic.
- L'approche holistique des symptômes, en tenant compte des effets psychosociaux, en évitant notamment la prescription inutile de quinolones dans le cadre d'infections des voies urinaires (IVU) et l'utilisation préventive de la nitrofurantoïne.
- Le traitement des exacerbations (en collaboration avec l'équipe SEP).
- La prise en charge des comorbidités suivant une approche intégrée en collaboration avec l'équipe SEP.
- Le suivi des effets indésirables du (des) traitement(s).
- La fourniture de conseils sur le mode de vie et l'amélioration de la capacité fonctionnelle.
- La planification anticipée des soins.
- La sensibilisation à la vaccination adéquate.
- L'orientation vers l'équipe SEP et la communication avec celle-ci. Dans ce contexte, il est recommandé de désigner un point de contact unique, tant au sein du cabinet médical que de l'équipe SEP. Au cours de son exposé, l'expert est arrivé à la conclusion que le rôle de la première ligne n'est pas bien défini dans les guides de pratique, mais qu'il recèle un grand potentiel, étant donné que le médecin généraliste est un point de contact très accessible, qu'il voit fréquemment ses patients et qu'il a en outre une vision holistique du patient. Compte tenu de la complexité du traitement et de l'expérience limitée du médecin généraliste en ce qui concerne ces médicaments, une concertation s'impose. Dans ce contexte, une fonction de coordination assurée, par exemple, par un infirmier spécialisé dans la SEP est également nécessaire. *(NICE 2022, avis d'expert/expert opinion, recommandation forte).*

2.3.1.2. Quand est-il nécessaire de demander conseil ou de s'adresser à un spécialiste ?

Il est recommandé de consulter un neurologue ou un dispensateur de soins spécialisé dans la SEP ou d'orienter le patient vers eux pour :

- le diagnostic de la SEP.
- obtenir des conseils sur le traitement des poussées.
- une évaluation annuelle détaillée de chaque aspect des soins en collaboration avec le cabinet médical.
- obtenir des informations et des conseils en matière de planning familial.
- une « Disease-modifying therapy » (DMT) et un plan de suivi du traitement.

- le traitement de symptômes non spécifiques prononcés ou réduisant fortement la qualité de vie, lorsque les stratégies de première ligne ne suffisent pas.

(NICE 2022, Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)

2.3.1.3. Comment reconnaître les exacerbations (poussées) de la SEP et quelles sont les mesures à prendre dans ce cas ?

Les éléments suivants permettent de reconnaître les exacerbations :
- Il s'agit de nouveaux symptômes ou d'une aggravation nette des symptômes existants qui persistent pendant au moins 24 heures.
- Au moins 30 jours après une exacerbation précédente.
- Non causées par une infection ou par une autre cause.

Il est important de pouvoir reconnaître le **phénomène d'Uhthoff** : aggravation temporaire des symptômes due à une chaleur (température ambiante, effort, fièvre ou infection).

Mesures à prendre en cas d'exacerbation :
- Discuter de l'exacerbation et de la nécessité d'un traitement dans les 24 à 48 heures avec l'équipe SEP.
- Le traitement par corticoïdes n'est indiqué que si l'exacerbation affecte le fonctionnement quotidien (une activité inflammatoire radiologique isolée ne nécessite pas de traitement par corticoïdes) *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*. Le traitement habituel est de 1 g de méthylprednisolone par jour, pendant 3 à 5 jours (voir question 1).
- Le traitement oral par méthylprednisolone à faibles doses est déconseillé.

2.3.2. Comment les médicaments contre la SEP affectent-ils la numération sanguine et quand un résultat est-il anormal ?

Tous les traitements de fond de la SEP nécessitent un suivi de certains paramètres biologiques. Avant de débuter un traitement, il convient d'établir un bilan général : numération formule sanguine, paramètres inflammatoires, tests hépatiques, valeurs thyroïdiennes, principales vitamines. Il convient en outre d'établir un bilan sérologique : VEB, VHS, VHB, Quantiféron.

Plusieurs produits agissent sur les lymphocytes et la lymphopénie est fréquente. Une lymphopénie sévère de grade III (200-500/mm³) ou IV (< 200/mm³) nécessite un suivi renforcé, une prophylaxie antivirale et éventuellement l'arrêt ou la suspension du traitement.
Dans sa présentation, l'expert a précisé que toutes les lymphopénies n'entraînent pas nécessairement un risque accru d'infection. Cela dépend du mécanisme d'action du produit concerné. Une simple redistribution des lymphocytes n'entraîne pas de risque accru d'infection.

Tableau 5. Médication et numération sanguine (tableau élaboré par le jury)

Médicament / Classe	Suivi (fréquence & tests)	(Légères) modifications attendues au niveau des résultats d'analyse	Anomalies graves / Risques	Critères d'arrêt / Actions	Particularités
Interféron-β	2-4×/an : d'abord tous les 3 mois, puis tous les 6 mois • Numération sanguine, fonction hépatique et rénale	Modifications modérées de la numération sanguine ne nécessitant pas d'intervention	Thrombocytopénie, Microangiopathie thrombotique (MAT) • Anémie • Rarement : Syndrome hémolytique et urémique (SHU)	Arrêter en cas de perturbations graves	—
Acétate de glatiramère	Aucun suivi spécifique au moyen d'examens de laboratoire n'est requis	—	Pas de risque accru d'infection ; des troubles hématologiques (tels que le SHU) sont très rares	—	—
Tériflunomide	Suivi mensuel (les 6 premiers mois) : numération sanguine + foie • Puis trimestriel (12 mois) • Puis semestriel	Lymphopénie modérée • Augmentation des transaminases	Thrombocytopénie, MAT • Anémie	Arrêter en cas de leucopénie grave/prolongée ou d'enzymes hépatiques >5× LSN	—
Fumarate de diméthyle (FD)	Tous les 3 mois : numération sanguine + enzymes hépatiques	Lymphopénie (trouble de la lymphopoïèse) ; la normalisation peut prendre des mois (↑ risque chez les hommes et >50 ans)	**LEMP** associée à une lymphopénie prolongée • Trouble des enzymes hépatiques	**Arrêter immédiatement** en cas de lymphopénie de grade III (<500/mm^3). Ne reprendre le traitement ou passer à un autre traitement qu'après un retour à la normale (sauf dans des cas exceptionnels bien spécifiques)	Symptomatologie inattendue → pensez à la LEMP
Modulateurs de la S1P (classe)	Tous les 3 mois : attention pas en cas de lymphopénie de grade IV (<200/mm^3) • Valeurs hépatiques (interactions !)	Lymphopénie de séquestration due à une redistribution ; généralement 400-900/mm^3 ; dans la plupart des cas, aucune action	—	Agir en cas de diminution <200/mm^3 ou de troubles hépatiques	

Médicament / Classe	Suivi (fréquence & tests)	(Légères) modifications attendues au niveau des résultats d'analyse	Anomalies graves / Risques	Critères d'arrêt / Actions	Particularités
		supplémentaire n'est requise			
Natalizumab	Numération sanguine tous les 3 à 6 mois • **Sérologie JC**	Lymphocytose périphérique modérée (redistribution) • Anémie	**Risque de LEMP** en cas de test JC positif (indice >0,9)	Vigilance et mesures renforcées en cas de test JC positif ; évaluer en cas de symptômes nouveaux/atypiques de SEP	Symptomatologie inattendue → pensez à la LEMP
Anticorps monoclonaux anti-CD20 (par exemple, ocrélizumab, ofatumumab)	Tous les 3 à 6 mois : numération sanguine + foie • **sérologie VHB** avant l'instauration du traitement et suivi pendant la thérapie	Diminution des lymphocytes B → lymphopénie modérée	Hypogammaglobulinémie (IgM > IgA > IgG) • Risque de **réactivation grave de l'hépatite B** • Neutropénie (tester en cas d'infections graves)	Mesures en cas d'hypogammaglobulinémie/infections ; suivre rigoureusement les mesures de prévention/de monitoring du VHB	—
Alemtuzumab	Suivi mensuel des paramètres thyroïdiens pendant quatre ans après la dernière administration, y compris les cellules sanguines et la fonction rénale	Thrombocytopénie et microangiopathie thrombotique ; anémie	—	—	Détruit tous les lymphocytes peu après l'administration ; récupération progressive (d'abord des lymphocytes B, puis des lymphocytes T)

2.3.3. Quelles sont les implications des médicaments contre la SEP en matière de vaccinations ?

Statut vaccinal avant l'instauration de la DMT

Il est recommandé de vérifier le statut vaccinal de toutes les PaSEP, quelle que soit la stratégie thérapeutique, avant d'instaurer un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur. Cela implique de vérifier l'immunité naturelle, l'historique des vaccins et/ou les tests sérologiques pour, entre autres, la varicelle, la rougeole, les oreillons, la rubéole, le tétanos et l'hépatite B. *(ECTRIMS/EAN 2023, Dutch FMS 2023, avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Vaccination avant l'instauration du traitement immunosuppresseur

En principe, tous les vaccins nécessaires (en particulier les vaccins vivants atténués) doivent être administrés au moins 4 semaines avant l'instauration du traitement immunosuppresseur ; les vaccins inactivés doivent idéalement être administrés au moins 2 semaines à l'avance. *(ECTRIMS/EAN 2023, Dutch FMS 2023, avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Vaccination au cours d'un traitement immunosuppresseur

Des vaccins inactivés peuvent être administrés au cours d'un traitement par immunosuppresseurs contre la SEP, mais il se peut que la réponse immunitaire soit moindre. Les vaccins vivants (rougeole/oreillons/rubéole, fièvre jaune, varicelle, chikungunya, dengue, (rotavirus), BCG, fièvre typhoïde) sont généralement contre-indiqués pendant un traitement immunosuppresseur. *(ECTRIMS/EAN 2023, Dutch FMS 2023)*
L'administration de vaccins vivants ou inactivés est sans danger lors d'un traitement par interférons et acétate de glatiramère.

Vaccination après l'arrêt du traitement immunosuppresseur

Après l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur, il faut attendre plusieurs semaines, voire plusieurs mois, avant d'administrer des vaccins vivants, en fonction de la demi-vie et de l'effet immunosuppresseur du médicament. Les vaccins inactivés peuvent être administrés immédiatement après l'arrêt du traitement.

Vaccination et groupes cibles spécifiques

- **Enfants et adolescents**
  Les mesures de précaution générales et le calendrier de vaccination s'appliquent également aux enfants/adolescents. Il convient cependant de tenir compte des limites d'âge des vaccins. *(ECTRIMS/EAN 2023)*

- **Femmes enceintes**
  Les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant la grossesse. Vacciner avant la grossesse est recommandé, en particulier contre la rougeole, la rubéole, les oreillons (RRO) et contre la varicelle. Le calendrier de vaccination pour femmes enceintes est en outre recommandé. Celui-ci inclut la vaccination contre la grippe et la coqueluche. *(FR MS Pregnancy 2022, ECTRIMS/EAN 2023)*

- **Nouveau-nés de mères traitées par anticorps monoclonaux**
  Les vaccins vivants (rotavirus) sont reportés jusqu'à au moins 6 mois après la naissance si la mère a été traitée pendant la grossesse par anti-CD20 ou natalizumab. *(ECTRIMS/EAN 2023, Dutch FMS 2023)*

Vaccins recommandés pour les PaSEP

La vaccination annuelle contre la grippe, ainsi que la vaccination contre la COVID-19, les pneumocoques et le VRS[2] sont recommandées pour toutes les PaSEP, surtout si elles prennent des immunosuppresseurs. *(ECTRIMS/EAN 2023, Dutch FMS 2023)*

Considérations pratiques et communication

- La prise de certains médicaments contre la SEP (en particulier les modulateurs de la S1P et les anti-CD20) peut réduire la réponse vaccinale. Cela peut être contrôlé par des tests sérologiques après la vaccination, en particulier pour l'hépatite B, la rougeole, les oreillons et la varicelle. *(ECTRIMS/EAN 2023, Dutch FMS 2023)*
- La vaccination doit être systématiquement mentionnée dans le rapport de suivi du spécialiste. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*
- La SEP n'exclut pas la vaccination.

[2] - Actuellement, le vaccin contre le VRS n'est pas remboursé spécifiquement pour les PaSEP, mais un remboursement est possible à partir de l'âge de 65 ans en cas d'institutionnalisation ou en cas de risque accru de maladie sévère due au VRS, notamment en raison d'un traitement immunosuppresseur (les conditions se trouvent au § 13470000 du Chapitre IV des médicaments remboursés visés dans l'arrêté royal du 1er février 2018).
- Ayant comme but la protection du nouveau-né, le remboursement du vaccin est également prévu pour les femmes enceintes entre la 28e et la 36e semaine de grossesse, lorsque l'accouchement est attendu durant la saison de VRS (habituellement du mois de septembre jusqu'au mois de mars inclus). (§ 13200000 du Chapitre IV des médicaments remboursés visés dans l'arrêté royal du 1er février 2018).

Tableau 6. Vaccinations recommandées pour les PaSEP prenant des DMT (Otero-Romero 2023)

TABLE 1 Recommended vaccines in people with multiple sclerosis receiving disease-modifying drugs.

Vaccine	Type	Schedule	Indications	
			General MS population	Special MS subpopulations
Seasonal influenza	Inactivated Fractioned or subunits	Single IM/SC dose every year	Annually, especially in case of present/ future IS and/or significant disability	During *any* trimester Annually for all From 6 months of age, in case of present/future IS
Pneumococcal: PCV-13 PPV-23 PCV-20	Inactivated	PCV-13 and PPV-23 (at least 2 months apart) Or single-dose PCV-20	In case of present/future immunosuppression and/or significant disability[a]	PCV-13 as age-appropriate and PPV-23 2 months apart, in case of present/future IS
Tetanus-diphtheria (dT) Tetanus-diphtheria-pertussis (dTap)	Inactivated; tetanus and diphtheria toxoids	3 IM doses (0,1, 6 months) in naïve patients Single IM booster dose in first vaccinated	Same indications as in the general population[b]	dTap during the end of the second or the third-trimester. Repeat during each pregnancy[c]
MMR	Live-attenuated	2 IM/SC doses given 4 weeks apart	Recommended in VZV seronegative patients Complete 4 weeks before immunosuppression[d]	In seronegative, vaccinate in the post-partum period before initiating DMT.
Varicella	Live-attenuated	2 IM/SC doses given 4 weeks apart	Recommended in VZV seronegative patients. Complete 4 weeks before immunosuppression[d]	In seronegative, vaccinate in the post-partum period before initiating DMT.
Human papillomavirus	Inactivated (recombinant)	3 IM doses at months 0, 2, and 6	Consider in women and men with MS who will receive treatment with ALZ, S1P modulators, CLAD or anti-CD20 drugs, independently of their age[e]	Ensure complete immunization in all girls and boys[b]
Herpes zoster	Inactivated (recombinant)[f]	2 IM doses separated by 2–6 months	Consider in patients aged over 18 years[g] if treatment with CLAD, ALZ, S1P modulator, NTZ, and anti-CD20 drugs	Especially indicated in those receiving mmunosuppressive therapies From 18 years of age
Hepatitis B virus	Inactivated (recombinant)	Regular vaccines 3 IM doses at months 0, 1, 6 Enhanced immunity vaccines[h] 4 IM doses (0, 1, 2, 6–12 months) for high load (40 mcg) or adjuvanted (AS03) 2 IM doses (0, 1 month) for adjuvanted (CpG 1018)	Consider in high-risk[i] seronegative patients, especially if treatment with anti-CD20 therapies	Ensure complete immunization in all girls and boys[b]

2.3.4. Quels sont les effets indésirables les plus courants des médicaments contre la SEP, à court et à long terme ?

Tableau 7. Médicaments contre la SEP et leurs effets indésirables les plus fréquents (tableau élaboré par le jury sur la base de la littérature, de l'expert et du CBIP)

Catégorie / Médication	Effets indésirables à court terme	Effets indésirables à long terme/risques	Mesures de sécurité spécifiques
Interféron-β	- Symptômes grippaux après l'injection - Réactions cutanées locales	- Profil de sécurité très favorable - Lésions possibles au site d'injection - Anomalies hématologiques possibles (anémie, thrombocytopénie, microangiopathie thrombotique) - Syndrome néphrotique - Troubles de la fonction thyroïdienne	- Paracétamol/ibuprofène avant l'injection - Contrôle de la numération sanguine et de la fonction thyroïdienne
Acétate de glatiramère	- Réactions systémiques de courte durée (défaillance, malaise vagal) - Réactions au site d'injection	- Profil de sécurité très favorable - Pas de risque accru d'infection	- Surveillance des sites d'injection
Tériflunomide (Aubagio)	- Problèmes gastro-intestinaux - Alopécie - Neuropathie périphérique rare	- Toxicité hématologique ou hépatique - Fluctuations possibles de la tension artérielle	- Contrôler la fonction hépatique et la numération sanguine - Vérifier les contre-indications avant l'instauration du traitement
Fumarate de diméthyle (Tecfidera)	- Problèmes gastro-intestinaux (diminuent avec la prise de nourriture) - Bouffées de chaleur (à diminuer par la prise d'une faible dose d'aspirine)	- Lymphopénie → risque accru d'infection (LEMP) - Toxicité hépatique	- Contrôle de la numération sanguine - Monitoring de la fonction hépatique

Catégorie / Médication	Effets indésirables à court terme	Effets indésirables à long terme/risques	Mesures de sécurité spécifiques
Modulateurs des récepteurs de la S1P (Fingolimod, Ozanimod, Ponésimod, Siponimod)	- Bradycardie de courte durée (surtout lors de la première dose) - Fluctuations possibles de la tension artérielle	- Risque accru de développer un cancer de la peau (carcinome basocellulaire, mélanome) - Infections opportunistes (LEMP, cryptococcose) - Œdème maculaire, en particulier chez les diabétiques - Fonction pulmonaire réduite (VEMS, DLCO)	- ECG avant l'instauration du traitement - Suivi dermatologique annuel - Examen oculaire après 3 mois - Contrôle de la numération sanguine et de la fonction hépatique
Natalizumab (Tysabri)	- Réactions allergiques rares	- Infections opportunistes causées par le virus JC → LEMP - Rebond lors d'un arrêt brusque	- Contrôler le statut du virus JC - Arrêter le traitement que lors du passage à un autre traitement - Surveiller les symptômes associés à la LEMP
Anticorps anti-CD20 (Ocrélizumab, Ofatumumab, Ublituximab)	- Réactions à la perfusion (administration IV)	- Risque accru d'infection, surtout en cas d'hypogammaglobulinémie - Risque potentiellement accru de cancer (non confirmé)	- Prémédication pour perfusions IV (antihistaminiques, corticoïdes, paracétamol) - Contrôle des immunoglobulines et de la numération sanguine
Alemtuzumab (Lemtrada)	- Auto-immunité dans 30 à 40 % des cas (2 à 3 ans après l'instauration du traitement)	- Maladies auto-immunes secondaires - Tachycardie, événements cardio-/cérébrovasculaires rares	- Suivi médical rigoureux - Monitoring de la tension artérielle - Contrôle de la fonction thyroïdienne
Cladribine (Mavenclad)	- Lymphopénie transitoire → risque accru d'infection	- Le risque d'infection disparaît après la récupération des lymphocytes - Pas de risque accru de cancer après >15 ans de suivi	- Contrôle de la numération sanguine - Prophylaxie antivirale possible en cas de lymphopénie grave

Catégorie / Médication	Effets indésirables à court terme	Effets indésirables à long terme/risques	Mesures de sécurité spécifiques
Méthylprednisolone (forte dose, courte durée)	- Effets indésirables de courte durée : troubles ioniques, fluctuations de la tension artérielle, palpitations, nervosité, insomnie, douleurs musculaires ou tendineuses, fatigue, troubles psychiatriques	- Aucun effet préventif sur les poussées futures	- Surveillance médicale obligatoire, surtout pendant la grossesse

Tableau 8. Effets indésirables généraux/risques associés à la DMT (tableau élaboré par le jury sur la base de la littérature, de l'expert et du CBIP)

Type	Description / exemples
Troubles hématologiques	- Lymphopénie (risque d'infections, surtout avec l'alemtuzumab, la cladribine, le FDM, les anti-CD20) - Lymphopénie grave (grade III-IV) → monitoring renforcé, prophylaxie antivirale, report ou arrêt éventuel - Thrombocytopénie et microangiopathie thrombotique (interféron-β, alemtuzumab, tériflunomide) - Anémie (interféron-β, natalizumab, alemtuzumab, tériflunomide)
Infections	- Risque accru d'infections respiratoires et urinaires - Risques spécifiques associés à l'alemtuzumab, au natalizumab, aux modulateurs de la S1P, à la cladribine, aux anti-CD20 : * virus de la famille des herpès (VHS, VZV, CMV) * infections opportunistes (listériose, cryptococcose, nocardiose) * réactivation d'une infection latente (TBC, VHB, VPH) * complications rares au niveau du SNC (LEMP, GCN)
Immunogénicité	- Des anticorps anti-médicaments peuvent se former → réactions à la perfusion ou aggravation de la maladie - Cliniquement pertinent pour le natalizumab et l'interféron-β
Maladies auto-immunes	- L'alemtuzumab peut provoquer des auto-anticorps et des maladies auto-immunes dans 30 à 40 % des cas
Cancers / malignités	- Les modulateurs de la S1P sont susceptibles d'augmenter légèrement le risque de cancer de la peau

Type	Description / exemples
Effets cardiovasculaires	- Modulateurs de la S1P : bradycardie, troubles de la conduction → ECG recommandé - Alemtuzumab : tachycardie, douleur thoracique, événements CV rares - Fluctuations de la tension artérielle (modulateurs de la S1P, tériflunomide, alemtuzumab)
Troubles de la fonction hépatique	- L'interféron-β, les modulateurs de la S1P, le tériflunomide, le FD, la cladribine, le glatiramère et le natalizumab peuvent provoquer des lésions hépatiques graves - Une maladie hépatique existante, la consommation d'alcool ou la prise d'autres médicaments hépatotoxiques augmentent le risque
Reins / voies urinaires	- L'interféron-β est associé au syndrome néphrotique - Les infections urinaires ne sont généralement pas plus fréquentes avec l'interféron-β, le glatiramère, le tériflunomide, le FDM, le fingolimod, la cladribine, le natalizumab, l'ocrélizumab et la fampridine - La mitoxantrone, l'alemtuzumab, le cyclophosphamide et le rituximab augmentent ce risque
Complications oculaires	- Modulateurs de la S1P : œdème maculaire, surtout chez les diabétiques
Complications pulmonaires	- Les modulateurs de la S1P réduisent le VEMS et la DLCO (capacité de diffusion du monoxyde de carbone dans les poumons)
Troubles de la fonction thyroïdienne	- Interféron-β : contrôle au début du traitement et pendant la première année, puis à 6-12 mois - Alemtuzumab : fréquent (un tiers des patients)
Rebond à l'arrêt du traitement	- L'arrêt brusque du traitement par natalizumab et modulateurs de la S1P peut provoquer une activité pathologique grave → un switch thérapeutique s'impose

Partie 3. Symptômes « invisibles »

Questions pour le jury :

Des symptômes qui, à première vue, semblent parfois sans rapport avec la SEP (symptômes « invisibles »)

- Comment prendre en charge ces symptômes qui ne sont souvent pas signalés spontanément par les patients, tels que les symptômes vésicaux et intestinaux, la douleur et la fatigue ?
- Comment optimiser l'interaction/la coopération entre le médecin généraliste et le spécialiste à cet égard (identification et prise en charge de ces symptômes) ?

3.1. Que dit l'étude de la littérature ? *(voir également la vidéo)*

3.1.1. Summary and comparisons of recommendations from guidelines

3.1.1.1. Managing bladder, bowel, pain, and fatigue symptoms of MS in primary care

3.1.1.1.1. General information

NICE 2022 formulates recommendations based on diagnostic accuracy and recommends to not routinely suspect MS based solely on non-specific symptoms, such as fatigue, depression, dizziness, or vague sensory changes, unless there is a history or evidence of focal neurological signs.

NICE 2022 **also recommends to be aware of the wide range of symptoms** that multiple sclerosis (MS) can present with, affecting various systems:

- loss or reduction of vision in 1 eye with painful eye movements
- double vision
- ascending sensory disturbance and/or weakness
- altered sensation or pain travelling down the back and sometimes into the limbs when bending the neck forwards (Lhermitte's sign)
- progressive difficulties with balance and gait.

On the other hand, German AWMF 2024 provide recommendations for ongoing symptom monitoring and multidisciplinary care. German AWMF 2024 formally states (strong consensus) that symptom-based treatment represents an important and indispensable pillar of therapy in the care of people with MS and includes medication-based and non-pharmacological interventions.

They recommend (strong consensus) that MS symptoms should be regularly assessed, preferably using a standardized checklist. In cases of limited functioning, appropriate treatment should be offered, taking into account the side effect profile.

Furthermore, therapy goals (Consensus) should be agreed through shared decision-making jointly, formulated in a patient-centered manner, and regularly reviewed during the course of treatment, if necessary according to the SMART principle. The goals should follow a biopsychosocial approach according to the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF).

German AWMF 2024 (strong consensus) also recommends that MS sufferers are informed early on about the support available through self-help services.

3.1.1.1.2. Bladder dysfunction

For bladder dysfunctions, 2 specific guidelines were used: NICE URINARY 2012 UPD2023 which discusses neurological disease in general and FR URINARY 2020. The German AWMF 2024 general guideline also formulated recommendations on Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction (NLUTD). No recommendations on bladder functions were issued by NICE 2022 or Dutch FMS 2023.

Diagnosis and assessment

German AWMF 2024 recommends (strong consensus) that all people with MS should be actively asked about bladder dysfunction (NLUTD), especially frequency/nocturia, urgency symptoms, incontinence episodes, slowed urination/urinary retention, and the frequency of urinary tract infections in the last six months.
NICE URINARY 2012 UPD2023formulated a full range of recommendation on the assessment of lower urinary tract dysfunction in a person with neurological disorder. Some points are also discussed by the German AWMF 2024 without formulating formal recommendations.

- **Clinical history**

NICE URINARY 2012 UPD2023 recommends to take a clinical history including neurological, urinary, bowel, sexual symptoms; diagnosis and progression of the neurological disease; comorbidities and other medications.

Similarly, German AWMF 2024 notices (not formal recommendation) to ask targeted questions about micturition problems (e.g., urgent urgency, pollakiuria, nocturia, incontinence, urinary stream).

Both German AWMF 2024 and NICE URINARY 2012 UPD2023 consider the value of using urinary journal (at least 3 days). While not formulated as formal recommendation German AWMF 2024 mentions completing a three-day voiding diary even in the absence of subjective symptoms. NICE URINARY 2012 UPD2023 formally recommends to ask people and/or their family members and carers to complete a 'fluid input/urine output chart' to record fluid intake, frequency of urination and volume of urine passed for a minimum of 3 days.

- Functional impact

NICE URINARY 2012 UPD2023 recommends to assess the impact of the neurological disease on factors influencing the management, such as mobility, hand and cognitive functions, social support and lifestyle.

- Physical examination

NICE URINARY 2012 UPD2023 recommends to undertake a general physical examination that includes blood pressure, abdominal and external genital exam, and if clinically indicated (for example, to look for evidence of pelvic floor prolapse, faecal loading or alterations in anal tone) vaginal or rectal examination.

- Neurological examination

NICE URINARY 2012 UPD2023 recommends to carry out a focused neurological examination, assessing cognition, mobility, hand use, lumbar/sacral nerve function.

- Urine test

According to NICE URINARY 2012 UPD2023, dipstick test using an appropriately collected sample is recommended to test for the presence of blood, glucose, protein, leukocytes and nitrites.
Appropriate urine samples include clean-catch midstream samples, samples taken from a freshly inserted intermittent sterile catheter and samples taken from a catheter port. **DO NOT** take samples from leg bags.

If the dipstick test result and person's symptoms suggest an infection, arrange a urine bacterial culture and antibiotic sensitivity test before starting antibiotic treatment. Treatment need not be delayed but may be adapted when results are available.

NICE URINARY 2012 UPD2023 warns that bacterial colonisation will be present in people using a catheter and so urine dipstick testing and bacterial culture may be unreliable for diagnosing active infection.
Similarly, German AWMF 2024 also mentions (not formal recommendation) laboratory tests (urinary status, microbiology, antibiogram) if necessary.

See also below additional recommendations specifically on urinary tract infection and bacteriuria from the FR URINARY 2020 guideline.

- Measures

NICE URINARY 2012 UPD2023 recommends to:

- measure the post-void residual urine volume by ultrasound, preferably using a portable scanner. Consider taking further measurements on different occasions to establish how bladder emptying varies at different times and in different circumstances.
- consider measuring the urinary flow rate in people who are able to void voluntarily.

German AWMF 2024 mentions the following to diagnose NLUTD but does not formulate this as formal recommendation:

- residual urine (≥ 70 mL)
- micturition frequency (> 13 per day)
- occurrence of UTIs in the last six months and
- the presence of incontinence.

According to them, voided volume less than 250 mL is an indication of NLUTD in MS.

- Urodynamic investigations

NICE URINARY 2012 UPD2023 recommends to:

- **NOT offer** urodynamic investigations (such as filling cytometry and pressure-flow studies) routinely, in case of low risk of renal complications (for example, most people with MS)
- offer urodynamic investigations before surgery
- offer **video**-urodynamic investigations only in case of high risk of renal complications (for example, people with spina bifida, spinal cord injury or anorectal abnormalities).

Similarly, German AWMF 2024 notices (not formal recommendation) that urodynamics is not mandatory for every patient to initiate treatment. They add that this decision can **only be made IF** the residual urine is known and a voiding diary is available.

- Referral and additional investigation

NICE URINARY 2012 UPD2023 recommends to:

- consider to refer for a renal ultrasound scan people with high risk of renal complications (spina bifida or spinal cord injury).
- refer for urgent investigation if there are **red flag signs**: haematuria, recurrent urinary tract infections (three or more infections in the last 6 months), loin pain, recurrent catheter blockages (within 6 weeks of being changed), hydronephrosis or kidney stones on imaging, biochemical evidence of renal deterioration.
- refer if there are changes in urinary function that may be due to new or progressing neurological

disease needing specialist investigation (for example, syringomyelia, hydrocephalus, multiple system atrophy or cauda equina syndrome).
- consider further urinary tract investigation and treatment if urinary-caused changes in neurological symptoms (for example, confusion or worsening spasticity) is suspected.

German AWMF 2024 mentions (not formal recommendation) that depending on the findings and response to treatment, further diagnostics may be performed by a urologist: uroflowmetry, urodynamics.

- Support family and carers

NICE URINARY 2012 UPD2023 recommends to assess the impact of lower urinary tract symptoms on the person's family members and carers and consider ways of reducing any adverse impact. If it is suspected that severe stress is leading to abuse, follow local safeguarding procedures.

Treatment

German AWMF 2024 specifies that the treatment of NLUTD in MS is carried out by a **urologist** experienced in the diagnosis and treatment of lower urinary tract dysfunction or a **neurologist**. This should be done in close cooperation with the treating neurologist (especially with regard to medication coordination). The neurologist should also be informed about current treatment options.

- Patient information and support

NICE URINARY 2012 UPD2023 formally recommends **to offer patients, along with their families and carers information** (including on how to access further support) **and training.** Those using bladder management systems including catheters, pads, or appliances should also
- receive training, support and review from trained healthcare professionals,
- have access to a range of products that meet their needs
- have their products reviewed, at a maximum of 2 yearly intervals**.**

NICE URINARY 2012 UPD2023 also recommends that the information and training are tailored to the person's physical condition and cognitive function to promote their active participation in care and self-management.

Healthcare professionals are also expected to follow NICE guidance on patient experience and shared decision making (NICE clinical guideline 138).

- Behavioral management

NICE URINARY 2012 UPD2023 formally recommends to consider behavioral management program (e.g. timed voiding, bladder retraining, habit retraining) after assessment by a trained professional and in conjunction with education for the patient and/or carers. They add to take into account that prompted voiding and habit retraining are especially useful in patients with cognitive impairment.
Similarly, German AWMF 2024 proposed, but does issued this as formal recommendation, some basic interventions including:
- informing about the symptoms and possible complications, adequate and evenly distributed fluid intake, individually planned urination intervals, and no delay in urination
- urination calendar, toilet training
- intensive training and implementation of aseptic single-use catheterization
- advice on any necessary aids: pads, liners, drip guards, diapers, and external urinary diversion devices such as self-adhesive condom urinals and urinals with adhesive strips or glue

They added that structured urological rehabilitation with detailed urological diagnostics (type of neurogenic dysfunction, residual urine measurement, urosonography and urodynamics, urine and blood analysis, micturition diary, fluid balance), bladder training, pelvic floor exercises, bladder emptying training, and, if necessary, intermittent self-catheterization (ISC) training, as well as infection prophylaxis options, also lead to a significant improvement in bladder function and quality of life.

- Non pharmacological therapies

German AWMF 2024 mentions that non-pharmacological therapies include pelvic floor muscle training with or without electrical stimulation without formulating recommendation.

For stress incontinence, NICE URINARY 2012 UPD2023 recommends considering pelvic floor muscle training for people with lower urinary tract symptoms **due to MS** or stroke. This may be combined with biofeedback or electrical stimulation. Patients are selected **after specialist pelvic floor assessment**.

- Pharmacological treatment

To improve bladder storage NICE URINARY 2012 UPD2023 recommends to offer antimuscarinics to patients with spinal cord disease (e.g. spinal cord injury, MS) and overactive bladder symptoms (frequency, urgency, incontinence). In this case it is recommended to monitor residual urine if the patient is not catheterized.

NICE URINARY 2012 UPD2023 further recommends to take into account that antimuscarinics that cross the blood-brain barrier (e.g. oxybutynin) have to potential to cause central nervous system-related side effects (such as confusion); and that antimuscarinics may reduce bladder emptying (which may increase the risk of urinary tract infections) and precipitate or exacerbate constipation.

Similarly, in cases of symptoms of an overactive bladder, high levels of suffering, and a lack of residual urine, German AWMF 2024 recommends that a **neurologist** may initiate a trial with an antimuscarinic agent. If there is insufficient improvement or side effects, a urological consultation should be made (consensus recommendation).

In cases of treatment-resistant urge symptoms, according to German AWMF 2024, intermittent treatment with nasal desmopressin can be initiated, strictly observing contraindications (cardiac and/or renal insufficiency) (consensus recommendation).

In cases of insufficient efficacy, side effects from, or contraindications to antimuscarinic drugs, German AWMF 2024 says without formulating this as recommendation that the use of the β3-adrenoceptor agonist mirabegron is a possible second-line treatment (dose 1x50 mg/day; side effects: particularly hypertensive blood pressure, tachycardia), possibly in combination with antimuscarinic.

***Note from the bibliography group**: Recommendations on treatment with botulinum toxin type A injections were made by NICE URINARY 2012 UPD2023. They are available in the full document (Appendix chapter 8.5.2.2) but were not included in this summary, as we have considered this treatment reserved for specialist use only.*

In case of neurogenic detrusor underactivity**,** German AWMF 2024 states without issuing a formal recommendation that alpha-receptor blockers such as tamsulosin can be used (off-label) for women and men.

In contrast, the NICE URINARY 2012 UPD2023 recommends against the use of alpha-blockers for managing bladder emptying problems caused by neurological disease.

- Catheterization, neuromodulation and surgical procedures

Note from the bibliography group: *Additional recommendations from German AWMF 2024 and NICE URINARY 2012 UPD2023 on several surgical procedures, use of urethral tape or catheterization are reported in the full document. Similarly, discussion from German AWMF 2024 about use and efficacy of some catheterization, neuromodulation and surgical procedures are reported in the appendix documents in chapter 8.5.2.1.*
As this information was considered relevant only for specialist practice, it was not included in the summary.

Urinary tract infections (UTIs)

According to German AWMF 2024, UTIs in MS are always considered complicated, due to neurogenic bladder, recurrent infections, polymicrobial etiology, and immunosuppressive treatments.

FR URINARY 2020 provides specific recommendations regarding the potential impact of urinary tract infections on the risk of relapse and disability progression in patients with MS and concludes that urinary tract infections are not associated with an increased risk of relapse or long-term disability progression in patients with MS (Level C, Appropriate; Relative to strong agreement). However, febrile infections are linked to a transient worsening of disability, whereas non-febrile infections are not (expert recommendation, Appropriate strong agreement).

- Clinical symptoms and diagnosis

German AWMF 2024 emphasizes that clinical symptoms may be non-specific or absent; urine culture with pathogen testing is the gold standard for diagnosis.

- Management of Symptomatic UTIs

Both the German AWMF 2024 and FR URINARY 2020 agree on the need to treat symptomatic urinary tract infections. German AWMF 2024 does not provide a formal recommendation, but notes that infections should be treated for a sufficient duration following microbiological confirmation.

FR URINARY 2020 explicitly recommends treating symptomatic bacteriuria in all MS patients, regardless of the presence of neurogenic bladder or the mode of voiding. Treatment should follow the general population guideline (Level A, Appropriate, strong agreement).

- Management of Asymptomatic Bacteriuria (colonisation)

FR URINARY 2020 **does NOT recommend** routine screening or treatment of asymptomatic bacteriuria in patients with MS even before treatment with immunosuppressors or when intermittent or indwelling catheters are used.

Exceptions apply

- in situations where such management is indicated for the general population (e.g. pregnancy, invasive urological procedures) (Level C, Appropriate, strong agreement)
- in cases of hypogammaglobulinemia before immunosuppressive therapy (expert recommendation, Appropriate, strong agreement)
- or prior to urodynamic studies **only** when specific infection risk factors are present (e.g. recurrent UTIs, vesico-ureteral reflux, high detrusor pressure) (Level C, Appropriate, strong agreement).

- Prevention and Prophylaxis

All three guidelines advise against the routine use of antibiotic prophylaxis in patients with MS. However, only NICE URINARY 2012 UPD2023 has issued a formal recommendation against routine antibiotic prophylaxis. German AWMF 2024 acknowledges the absence of a gold standard for prophylaxis and notes that the value of long-term antibiotic therapy remains controversial.

Both NICE URINARY 2012 UPD2023 and FR URINARY 2020 recommend considering targeted prophylaxis in selected patients with recurrent UTIs:

- For NICE URINARY 2012 UPD2023, this applies to individuals with a **recent history of frequent or severe** infections, after evaluating reversible causes, discussing risks and benefits with the patient, and consulting microbiology protocols. In such cases, regular reassessment is recommended.
- For FR URINARY 2020, the use of **weekly oral cycling antibiotics** is an established approach in patients with spinal cord injury. By analogy, this strategy may apply in MS patients in case of **recurrent infections and under specialist supervision** (expert recommendation) (Appropriate, strong agreement)

FR URINARY 2020 also emphasizes that the effectiveness of alternative preventive strategies is unproven. While German AWMF 2024 highlights the frequent use of non-antibiotic approaches such as methionine, D-mannose, or cranberry preparations.

Besides, NICE URINARY 2012 UPD2023 also specifically addresses patients with long-term indwelling catheters. It does not recommend routine prophylactic antibiotics when changing the catheter but suggests considering prophylaxis in patients who have a history of symptomatic UTI following catheter change or who experience trauma during catheterisation.

- Monitoring and surveillance protocols

NICE URINARY 2012 UPD2023 recommends *NOT* **relying solely** on serum creatinine or eGFR to monitor renal function in patients with NLUTD. **Routine** use of plain abdominal X-rays, cystoscopy, or renal scintigraphy is *NOT* recommended as well. Instead, **high-risk patients** should receive lifelong kidney ultrasound surveillance, annually or every two years. Urodynamic testing should also be considered in these patients. When an accurate measurement of glomerular filtration rate is required NICE URINARY 2012 UPD2023 recommends considering **isotopic GFR.**

Risks related to urinary tract dysfunctions

NICE URINARY 2012 UPD2023 recommends informing patients with NLUTD and their caregivers about the increased risk of kidney complications (e.g. stones, hydronephrosis, scarring), the warning signs to watch for (such as loin pain, UTIs, or haematuria), and when to seek medical attention.

Indwelling catheters carry a higher renal risk than intermittent self-catheterisation. It is recommended to use renal imaging if upper tract disease is suspected.

NICE URINARY 2012 UPD2023 recommends discussing with persons with NLUTD and their carers about the higher risk of bladder stones. They should be told which symptoms mean they need to see a healthcare professional, such as recurrent infections, catheter blockages, or haematuria.

Indwelling catheters are associated with a higher risk than other bladder management options. It is recommended to refer for cystoscopy if symptoms suggest bladder stones.

NICE URINARY 2012 UPD2023 recommends discussing with persons with NULTD and their carers the possible increased risk of bladder cancer, especially those with a long history of the condition and recurrent complicating factor (e.g. urinary tract infections). They should be told to watch for symptoms (especially haematuria**)** that mean they should see a healthcare professional.

It is recommended to arrange urgent (within 2 weeks) investigation with urinary tract imaging and cystoscopy for people with visible haematuria, increased frequency of urinary tract infections or other unexplained lower urinary tract symptoms.

Interaction between services

NICE URINARY 2012 UPD2023 notes that, due to the wide range of neurological conditions linked to NLUTD and the variable way in which patients' urinary tracts can be affected, it is not possible to design rigid referral pathways. Nevertheless, they add that "red flag" symptoms, signs, or test results can help guide appropriate referral.

They recommend to share specialist contact details with the person, their carers, and any non-specialist healthcare professionals involved in their care. Patient with NULTD and/or their family members and carers should be given a list of key healthcare professionals involved, their roles, and contact details; copies of all clinical correspondence; a list of prescribed medications and equipment. This information should also be sent to the person's GP.

NICE URINARY 2012 UPD2023 refers healthcare professionals to the guidance on good patient experience in adult NHS services (NICE guideline 138).

In addition, NICE URINARY 2012 UPD2023 issues recommendations to guide the transition of care from paediatric to adult services for people with neurogenic lower urinary tract dysfunction:

- Plan a clear care pathway early, involving the person their parents and their carers.
- Involve the young person's parents and carers when preparing transfer documentation with the young person's consent.
- Provide a full summary of medical history, investigations, and treatments.
- Include information from the multidisciplinary team.
- Identify and plan ongoing urological services needed after transition.
- Formally transfer care to a named individual(s).

When receiving someone from paediatric to adult services:

- Review transfer documents and coordinate with other adult care teams.
- Give the person details and contacts of the adult service and key staff.
- Ensure urological care continues after transition.

NICE URINARY 2012 UPD2023 recommends to consider regular multidisciplinary meetings between paediatric and adult teams during the years leading up to transition and after entering adult services.

3.1.1.1.3. Bowel dysfunction

Dutch FMS 2023 and NICE 2022 do not provide recommendation on bowel dysfunction.

German AWMF 2024 recommends (consensus) to actively ask about bowel dysfunction. If present, initiate a stool diary including stool consistency (which supports both diagnosis and monitoring of treatment effectiveness).

According to them, if constipation persists despite laxatives the patient should be informed about transanal irrigation as a treatment option (strong consensus).

In cases of neurogenic bowel dysfunction, the following measures should be considered (consensus): *strengths of recommendation in the table: A = must; B = should; 0 = can*

For Constipation:

- Adequate hydration (1.5–2 L/day) (A) if necessary additionally fruit juice (B).
- High-fiber diet (B)
- Exercise, physiotherapy, standing frame, power-assisted leg trainers (A).
- Pelvic floor exercises, colonic massage, biofeedback, foot reflexology (0).
- If ineffective, transanal irrigation (B); manual evacuation (B), return-flow enema (0).
- For hard stools: Lactulose or Macrogol (caution: stools too soft) (A).
- For rectal emptying: Glycerin suppositories, if necessary enemas (B), if necessary stimulant laxatives every 3–4 days (0).
- For painful sphincter spasticity: botulinum toxin (B). **No** antispasmodics (B).
- For severe meteorism: dimethicone (B).

For Incontinence

- Individual dietary changes, no irritants such as coffee, alcohol, and carbonated drinks, gas- or bowel-stimulating foods (B).
- Avoiding excessively soft stools (caution: laxatives in cases of constipation) (A).
- Targeted, regular bowel movements, e.g., transanal irrigation (B).
- If necessary, pelvic floor exercises and/or neurostimulation (Percutaneous Tibial Nerve Stimulation -PTNS) (B).
- If necessary, adequate provision of aids: for patients who are able to walk, e.g., intraanal tampons (A).
- If necessary, loperamide after each bout of diarrhea (caution: subsequent constipation) or anticholinergics (e.g., butylscopolamine, amitriptyline) (0).

3.1.1.1.4. Pain

Both NICE 2022 and the German AWMF 2024 issue formal recommendations on the management of pain in people with MS, while the Dutch FMS 2023 guideline does not.

They both recognize that pain in people with MS is heterogeneous and may arise from various causes, including neuropathic, musculoskeletal, and treatment-related pain. However, only NICE 2022 issues a formal recommendation to assess and investigate the cause of pain in order to provide targeted treatment.

While they both highlight the negative impact of pain on quality of life, NICE 2022 explicitly recommends being mindful of the mental health impact and refers to existing guidance on depression in the context of chronic illness.

German AWMF 2024 formulates recommendations for the management of neuropathic pain, spasticity-related pain, and headaches in MS.

- For neuropathic pain, it refers to the WHO stepwise pain management scheme, the National Care Guideline for Non-Specific Low Back Pain, and the DGN Guideline on chronic neuropathic pain (strong consensus).
- Musculoskeletal pain management is recommended (strong consensus) according to the chapter on spasticity treatment within the German AWMF 2024 guideline (not detailed in the current document).
- Headaches management in MS should be based on the AWMF DGN guidelines on migraine and tension-type headache treatment (strong consensus).

Although this is not a formal recommendation, German AWMF 2024 notes that non-pharmacological treatment should be considered part of the overall therapeutic strategy.

NICE 2022 recommends treating neuropathic pain and referring individuals to pain services, in line with its guideline on neuropathic pain in adults. It also highlights the high prevalence of musculoskeletal pain in MS, often secondary to immobility, spasticity, or posture-related issues and recommends assessment and targeted treatment with reference chapters on mobility problems and spasticity (not detailed in the current document) and NICE's guideline on low back pain and sciatica in over 16s.

3.1.1.1.5. Fatigue

Assessment of fatigue

All three guidelines acknowledge the importance of identifying the nature and potential causes of fatigue in people with MS, although their approaches differ in scope and and depth.

Dutch FMS 2023 recommends distinguishing between primary and secondary fatigue.
German AWMF 2024 (consensus) also recommends assessing fatigue symptoms and their impact.
Only NICE 2022 recommends asking people with MS whether they experience fatigue, sudden tiredness, or changes in energy levels that affect daily life, and not assuming that fatigue is always caused by MS.

While both Dutch FMS 2023 and NICE 2022 provide formal recommendations for a comprehensive assessment of potential contributing factors to fatigue in MS, German AWMF 2024 also highlights, without issuing a formal recommendation, that a detailed symptom description is essential to rule out secondary fatigue. Relevant factors include:

- Sleep disorders
- Medication side effects
- Comorbidities: anemia, thyroid dysfunction
- MS symptoms: pain, spasticity, bladder dysfunction
- Loss of fitness
- Over- or underexertion
- Infections
- Depression and anxiety
- Cognitive problems

NICE 2022 and German AWMF 2024 (although not formal) further recommends managing (or refer for management) these other possible causes of fatigue.

In addition, NICE 2022 issues a recommendation asking to explain patients that MS-related fatigue may be triggered by heat or by biological, physical, or emotional stress. The German AWMF 2024 mentions heat as well, though without a formal recommendation.

German AWMF 2024 also notes that fatigue may occur as a prodromal symptom of MS, appear early in the disease course or as an isolated symptom, and is independent of physical disability.
Both Dutch FMS 2023 and German AWMF 2024 recommends the use of standardized questionnaires, but only Dutch FMS 2023 provides structured guidance recommending choosing questionnaires based on the aspect of fatigue and the time period to be determined:

- FSS: fatigue severity and frequency
- MFIS: physical, cognitive, and psychosocial functioning
- CIS20R: subjective fatigue, motivation, activity level, concentration.

The use of multiple questionnaires in parallel can be considered.

German AWMF 2024 also recommends that a neuropsychological examination with attention intensity testing should be attempted for objectification.

Nonpharmacological interventions

Although all three guidelines recommend offering non-pharmacological interventions to manage primary fatigue (Dutch FMS 2023), disabling fatigue (German AWMF 2024), or fatigue more generally (NICE 2022), they differ in the specific interventions they support.

Dutch FMS 2023 recommends discussing CBT and physical training as treatment options for MS-related fatigue. Patients should be informed about the nature and burden of these interventions, and their effect should be evaluated after 3 to 4 months. The possibility of maintaining long-term benefits should also be addressed during and after the intervention.

Conversely, the Dutch FMS 2023 recommends **not using** energy management or multidisciplinary rehabilitation to treat MS-related fatigue. The principles of energy management may be discussed only if the patient raises questions about daily activity planning.

Concerning the evaluation of the evidence, Dutch FMS 2023 concludes that:

- CBT and physical training appear to have a clinically relevant effect on fatigue symptoms. Although the data are limited and not always conclusive, CBT likely carries a low absolute risk, and physical training appears relatively safe.
- Energy management and multidisciplinary outpatient rehabilitation do not appear to have a clinically relevant effect on fatigue symptoms. It is not possible to draw conclusions about adverse events related to multidisciplinary rehabilitation, while the absolute risk of adverse events associated with energy management is probably low.

German AWMF 2024 recommends offering non-pharmacological interventions such as energy management training, CBT, mindfulness training, and, when possible, attention training should be offered, possibly with the help of a digital health application (DiGA: elevida©). Patients should also be informed about the positive effects of physical activity (strength and endurance training) and cooling measures.

NICE 2022 recommends offering people with MS and fatigue a personalised discussion to support self-management, which may include goal setting, energy conservation, lifestyle review (diet and exercise), and stress management techniques such as mindfulness and CBT. It is also recommended:

- advising that aerobic, resistance, and balance exercises (e.g. yoga, pilates) may help manage fatigue;
- considering vestibular rehabilitation for fatigue or mobility issues associated with balance problems;
- considering supervised exercise program with moderate progressive resistance and aerobic training treat people with MS who have mobility problems or fatigue,
- If multiple interventions are suitable, offering treatment based on patient preference and whether the activity can be continued after the program ends,
- not offering hyperbaric oxygen therapy.

NICE 2022 also notes (not formal recommendation) that a fatigue diary may be a useful tool in the management of fatigue.

Dietary interventions

All three guidelines recon that there is no or insufficient evidence. However, German AWMF 2024 decides to not formulate any recommendation for a specific diet, while Dutch FMS 2023 formally recommends against using dietary intervention to treat MS-related fatigue. NICE 2022 rather formally recommends to explain people that there is no evidence that a specific diet will improve fatigue in people with MS, but that a healthy diet will benefit their general health.

Pharmacological treatment

Only NICE 2022 provides formal recommendations regarding diverse pharmacological treatments for MS-related fatigue. The Dutch FMS 2023 issues formal recommendations for non-pharmacological interventions, but does evaluate the efficacy and safety of several pharmacological treatments.

German AWMF 2024 only makes a brief recommendation, specifying that antidepressants (particularly SSRIs) may be used in cases of depressive mood, but not for fatigue alone.

Concerning the evidence evaluation of the pharmacological efficacy **Dutch FMS 2023** concludes that:

- alfacalcidol and retinyl palmitate appear to have a beneficial effect on fatigue symptoms. However, adverse event data are insufficient to confirm safety of retinyl palmitate. For alfacalcidol, it is uncertain whether it causes headaches or dizziness.
- the effects of acetyl-L-carnitine, amantadine, and acetylsalicylic acid (aspirin) on MS-related fatigue are uncertain. No conclusions can be drawn about safety of acetyl-L-carnitine and amantadine. For aspirin, it also remains unclear whether it causes nausea or epigastric pain.
- american ginseng and modafinil do not have a clinically relevant effect on fatigue symptoms in MS patients. Safety data are also insufficient to draw conclusions for ginseng. It is uncertain whether modafinil causes nausea and restlessness.

NICE 2022 recommends:

- discussing with the PwMS whether a medicine to treat fatigue may be an option, explaining the potential benefits, risks, and safety concerns**;**
- if the person wishes to try a medicine, referring to a specialist for full discussion of the treatment options;
- using shared decision-making to choose whether to initiate pharmacological treatment and which option would be most appropriate, considering the individual's needs, preferences, and the risk–benefit profile.
- Medicines that may be considered include:
    - **amantadine**: follow BNF dosage guidelines
    - **modafinil** except in people who are pregnant or planning pregnancy
        - Follow **MHRA safety advice** regarding monitoring (including cardiovascular monitoring before and during treatment), caution for use, and pregnancy precautions (including the use effective contraception and explaining that **modafinil may reduce the effectiveness of steroidal contraceptives).**
        - Use the **lowest effective dose.**
    - **selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)**
        - Use the lowest recommended dose for licensed indications.
        - Follow NICE guidance on prescribing medicines associated with dependence or withdrawal symptoms**.**
- To **not use** vitamin B12 injections to treat fatigue in people with MS.

NICE 2022 further recommends to regularly review treatment to assess effectiveness, safety, and acceptability, adjust the dose as needed, and decide whether to continue or stop treatment. The

frequency of review should be agreed with the person, taking into account the medicine used, the need of dose adjustments, and person's preference.

Collaboration between prescribers

While NICE 2022 specifies that if a PwMS wishes to try a medicine for fatigue, they should be referred to a specialist. NICE 2022 also recommends that, once a person is on a stable dose, prescriptions may be continued by another prescriber under a shared-care agreement with the specialist.

3.2. Avis de l'expert (Cambron 2025) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs) (voir également la vidéo)*

3.2.1. Comment gérer ces symptômes « invisibles » qui ne sont bien souvent pas signalés spontanément par les patients, tels que les troubles urinaires et gastro-intestinaux, la douleur et la fatigue ?

3.2.1.1. Symptômes invisibles de la sclérose en plaques : fréquents et invalidants

Bien que les personnes atteintes de sclérose en plaques (PaSEP) souffrent souvent de limitations motrices visibles, il existe également des symptômes « invisibles », tels que les troubles urinaires et gastro-intestinaux, la douleur, la fatigue et les troubles cognitifs, qui ont un impact profond et invalidant sur le fonctionnement au quotidien. Cependant, ces troubles sont rarement signalés spontanément lors des consultations, ce qui augmente le risque de sous-diagnostic et de sous-traitement.

La gravité et la prévalence de ces symptômes sont clairement illustrées dans la revue de littérature réalisée par le groupe de travail. Ainsi, on constate un dysfonctionnement de la vessie chez 50 à 90 % des patients, sa fréquence augmentant en fonction de la durée de la maladie. Les troubles gastro-intestinaux, principalement sous forme de constipation, touchent jusqu'à 50 % des patients. La fatigue, l'un des symptômes les plus invalidants et les plus reconnus, touche pas moins de 75 à 95 % des PaSEP. Près de 80 % des patients se plaignent de douleurs, souvent de nature neuropathique et musculo-squelettique.

En outre, des troubles cognitifs sont signalés chez 30 à 70 % des PaSEP, notamment en matière de traitement de l'information, d'attention et de mémoire. Ces symptômes sont souvent mal interprétés, voire ignorés, tant par le patient que par les dispensateurs de soins. Cela souligne l'importance d'un questionnement actif et systématique lors des consultations de suivi.

Au vu de ces taux de prévalence, il est clair que ces symptômes devraient être abordés de manière proactive lors de presque chaque consultation. Malheureusement, la pratique montre que ce n'est souvent pas le cas. Une bonne relation de confiance entre le patient et le dispensateur de soins s'avère essentielle pour aborder ces questions. En l'absence de questions ciblées, ces symptômes passent souvent inaperçus, malgré leur impact considérable sur la qualité de vie, le fonctionnement quotidien et l'autonomie.

3.2.1.2. Traitement des troubles urinaires

La prise en charge des troubles urinaires chez les PaSEP nécessite une approche personnalisée, en fonction du type et de la gravité de la dysfonction. Comme le souligne la revue de littérature, il s'agit d'un domaine dans lequel des avancées thérapeutiques significatives ont été réalisées ces dernières années. Il s'agit également d'un domaine dynamique qui nécessite une formation continue de l'équipe de soins, avec un rôle central pour le neurologue, l'infirmier spécialisé en SEP (ISSEP) et souvent aussi l'urologue, le kinésithérapeute (réadaptation périnéale) ou le médecin de MPR.

La complexité du traitement réside dans le fait qu'il se situe à la croisée de la neurologie, de l'urologie et de la médecine de réadaptation. Dans la pratique, l'implication d'un urologue expérimenté en neuro-urologie et en urologie fonctionnelle s'avère essentielle. Comme le décrit également le guide de pratique allemand de l'AWMF, le dépistage et la prise en charge initiaux peuvent souvent être effectués par le neurologue et l'ISSEP, mais le suivi et le traitement ultérieurs nécessitent une collaboration multidisciplinaire. Il n'est pas approprié de se contenter d'accepter le matériel d'incontinence sans stratégie de traitement active, surtout dans le cas d'une PaSEP dont les fonctions physiques sont encore relativement préservées. Le principe de base est que « nous voulons que tout le monde soit propre », et à juste titre.

Les troubles urinaires se limitent rarement à des infections récurrentes. Ils peuvent conduire à un isolement social, de la honte, l'absentéisme au travail et une charge mentale accrue. Heureusement, nous disposons aujourd'hui d'un large éventail d'options thérapeutiques : kinésithérapie périnéale, médicaments anticholinergiques ou agonistes β3, injections de botox dans le détrusor, neuromodulation sacrée et, si nécessaire, la chirurgie. La Belgique compte plusieurs centres hautement spécialisés dans ce domaine qui proposent avec succès des solutions chirurgicales pour les cas complexes.

Le guide de pratique NICE (mentionné au paragraphe 5.5.2 de la revue de littérature *(à retrouver également au point '3.1.1.1.2. Bladder dysfunction' du présent rapport du jury)*) offre un cadre clair pour l'évaluation systématique des troubles urinaires chez les PaSEP. L'anamnèse, l'examen clinique et les évaluations complémentaires y sont décrits de manière détaillée. Cette approche structurée demande toutefois du temps et de l'expertise. L'identification des troubles urinaires à elle seule nécessite souvent une consultation complète chez un spécialiste de la SEP et des démarches préparatoires de la part de l'ISSEP. Et cela avant même d'aborder d'autres points médicaux urgents tels que les traitements modificateurs de la maladie ou d'autres symptômes invisibles.

Des soins de qualité dans ce domaine nécessitent donc une approche structurée et multidisciplinaire. Le rôle du neuro-urologue est ici indispensable, d'autant plus qu'il est généralement aussi responsable de la demande de remboursement des traitements pharmacologiques, une tâche qui, à ce jour, est malheureusement hors de portée du spécialiste de la SEP ou du médecin généraliste.

3.2.1.3. Traitement des troubles gastro-intestinaux

Les troubles gastro-intestinaux sont un symptôme souvent sous-estimé, mais particulièrement handicapant sur le plan social chez les PaSEP. La constipation est le symptôme le plus fréquent et constitue le point de départ de l'approche thérapeutique. La première étape du traitement consiste en des mesures non médicamenteuses telles qu'une hydratation suffisante, une alimentation riche en fibres et la stimulation de l'activité physique. Si ces mesures s'avèrent insuffisantes, des laxatifs osmotiques tels que le macrogol peuvent être ajoutés. Chez les patients présentant des troubles fonctionnels du périnée, une thérapie périnéale et un entraînement par biofeedback sont recommandés.

En cas d'urgence ou d'incontinence, il est possible d'améliorer la situation grâce à un schéma d'évacuation structuré associé à des mesures diététiques adaptées. La littérature sur les troubles gastro-intestinaux liés à la SEP est toutefois beaucoup moins abondante que celle sur les troubles urinaires, bien que leur incidence sur la qualité de vie soit au moins aussi importante. Le paragraphe 5.5.3 de la revue de littérature *(à retrouver également au point '3.1.1.1.3. Bowel dysfunction' du présent rapport du jury)* examine les recommandations des guides de pratique allemands de l'AWMF 2024. Ces guides de pratique mettent en évidence les options médicamenteuses et non médicamenteuses et indiquent qu'il existe un large éventail d'approches possibles en fonction de la cause sous-jacente du problème.

Pour une approche réussie, il est important que les patients soient bien informés et participent activement au plan de traitement. Dans la pratique clinique, ce sont principalement le spécialiste de la SEP et l'ISSEP qui assument ce rôle. En cas de symptômes persistants ou d'étiologie incertaine, l'intervention d'un diététicien ou d'un neurogastro-entérologue peut être envisagée. Malheureusement, le remboursement de certains médicaments symptomatiques, tels que le prucalopride, n'est actuellement pas prévu pour les personnes atteintes de sclérose en plaques, ce qui constitue un obstacle financier pour certains patients.

Il est important de noter que les problèmes gastro-intestinaux, en particulier la constipation, peuvent avoir une incidence négative sur le fonctionnement de la vessie. Cela signifie que ces deux symptômes ne doivent pas être considérés séparément. Les stratégies de prise en charge des troubles urinaires et gastro-intestinaux se recoupent souvent, ce qui nécessite une approche intégrée et multidisciplinaire. La présence d'une équipe de soins expérimentée, composée notamment d'un spécialiste de la SEP, d'un ISSEP, d'un neuro-urologue, d'un diététicien et, si nécessaire, d'un neurogastro-entérologue, est essentielle pour offrir un traitement de qualité. Le manque de preuves dans la littérature fait qu'il est d'autant plus important de mettre l'accent sur le raisonnement clinique, un suivi étroit et une collaboration interdisciplinaire dans la pratique.

3.2.1.4. Traitement de la douleur

La douleur est fréquente chez les personnes atteintes de sclérose en plaques et, malgré sa prévalence élevée, elle reste souvent sous-estimée. Le chapitre 5.5.4. de la revue de littérature *(à retrouver également au point '3.1.1.1.4. Pain' du présent rapport du jury)* donne un aperçu des directives générales relatives au traitement de la douleur dans la SEP, en précisant qu'il existe relativement peu de littérature scientifique traitant spécifiquement de la douleur au sein de cette population. Plusieurs observations cliniques montrent toutefois que la douleur chez les personnes atteintes de sclérose en plaques peut causer une souffrance considérable. La nature de la douleur varie, allant de troubles musculosquelettiques à des douleurs neuropathiques prononcées, la distinction étant souvent difficile à établir dans la pratique et d'autres causes pouvant également contribuer à la douleur à mesure que l'âge augmente.

L'invisibilité des douleurs liées à la SEP fait que leur impact n'est pas suffisamment reconnu, tant par les dispensateurs de soins que par la société. Ce manque de reconnaissance contribue à accroître la charge psychologique pour le patient. Il arrive même que, malgré un large éventail de tentatives de traitement, les patients souffrant de douleurs chroniques sévères finissent par recourir à des médicaments hors indication ou demandent l'euthanasie en raison de souffrances insupportables et sans issue. Cette réalité souligne la nécessité d'une approche nuancée et largement soutenue de la douleur dans la SEP.

Le traitement de la douleur nécessite généralement une approche multidisciplinaire dans laquelle la collaboration entre l'ISSEP, le spécialiste de la SEP, le médecin de MPR, l'algologue et le psychologue est essentielle. La 1re ligne joue ici un rôle principalement de soutien, par exemple en assurant le suivi de l'observance thérapeutique, en signalant l'aggravation des symptômes et en évaluant l'impact

psychosocial. Cependant, la mise en place et l'ajustement de traitements spécifiques, tels que les trajets de réadaptation ou les médicaments contre les douleurs neuropathiques, nécessitent souvent l'intervention d'une équipe spécialisée.

Dans la pratique, il n'est pas simple de distinguer les douleurs neuropathiques d'autres formes de douleurs. Les questionnaires et les *Patient Reported Outcome Measures* (PROM) peuvent être utiles à cet égard, mais ils restent sujets à une interprétation subjective. De plus, d'autres facteurs, tels que la fatigue, les troubles de l'humeur et la charge cognitive, jouent un rôle déterminant dans l'intensité de la douleur perçue et le fonctionnement global.

3.2.1.5. Traitement des troubles liés à la fatigue

La fatigue est peut-être le plus complexe de tous les symptômes invisibles de la sclérose en plaques. Elle est non seulement difficile à mesurer objectivement, mais elle est aussi difficile à analyser ou à traiter avec précision. Divers questionnaires sont utilisés pour se faire une idée de la gravité et de l'impact de la fatigue, mais ils ne donnent qu'une image limitée de la souffrance individuelle. L'expérience montre que, tout comme pour la douleur, il existe de grandes différences interpersonnelles dans la façon dont les gens ressentent et gèrent la fatigue. De plus, le fait que la fatigue soit difficile à percevoir et souvent banalisée dans la société, sous prétexte qu'« il nous arrive à tous d'être fatigués », fait que les patients se sentent incompris et ont l'impression qu'on sous-estime leur ressenti, ce qui, par conséquent, a un impact mental important.

Un trajet de réadaptation multidisciplinaire offre les meilleures chances d'amélioration. Il porte sur différents domaines : une composante médicamenteuse, une approche non médicamenteuse et, explicitement, une approche mentale. Contrairement à la fatigue classique, la fatigue centrale réagit souvent positivement à un effort physique léger. Un contexte sûr et familier, par exemple sous la supervision d'un kinésithérapeute, est essentiel à cet égard. Malheureusement, le système actuel de remboursement de la kinésithérapie via une pathologie E ne prévoit une intervention qu'en cas de troubles moteurs graves, ce qui exclut un grand nombre de patients souffrant de fatigue, de troubles sphinctériens ou de douleurs. À mon sens, il s'agit d'une occasion manquée…

Notre système de santé actuel est principalement axé sur les interventions pharmacologiques. Cela signifie qu'il n'y a souvent pas de place pour renforcer le rôle actif du patient, par le biais d'ajustements du mode de vie ou d'interventions comportementales. Nous restons donc coincés dans un modèle de soins passif, n'offrant qu'un soulagement temporaire grâce aux médicaments. La combinaison d'une approche non médicamenteuse et d'une approche médicamenteuse peut toutefois avoir un effet beaucoup plus important à long terme, tant sur le contrôle des symptômes que sur la qualité de vie et la perception de la maladie.

La littérature sur la fatigue dans la SEP est souvent difficile à interpréter. Les études sont hétérogènes, sous-financées et souvent sujettes à des biais. Le groupe de travail renvoie au paragraphe 8.5.5.1.2. (full document), qui indique qu'il existe peu de preuves en faveur de la gestion de l'énergie ou des conseils nutritionnels. La thérapie cognitivo-comportementale et l'entraînement physique auraient également des effets limités. Ces conclusions sont toutefois principalement basées sur des publications anciennes. Des articles de synthèse plus récents les contredisent en partie, et l'expérience clinique montre également que de telles interventions, à condition d'être correctement mises en œuvre, sont utiles. Intuitivement, de nombreux dispensateurs de soins comprennent qu'il est beaucoup plus important de proposer des outils actifs et des stratégies de coping que de simplement supprimer les symptômes à l'aide de médicaments. Je me réfère ici à la brochure sur le mode de vie publiée par la Fédération internationale de la SEP (MSIF) (https://www.msif.org/resource/adapting-your-lifestyle-a-guide-for-people-with-ms/) et à 2 autres sources importantes, dont un manuel (Toosy 2014, Pilutti 2024).

Il est en outre largement admis que la fatigue est un phénomène multidimensionnel. Différents questionnaires mesurent différents aspects de la fatigue, et ils ont entre eux une faible validité concurrente. Cela implique que, lors de l'évaluation de ce symptôme, il est préférable d'utiliser une combinaison d'instruments et de tenir compte du contexte biopsychosocial du patient. Lors de l'anamnèse, il convient de déterminer de façon systématique quels facteurs contribuent à ou interfèrent avec la perception de la fatigue.

Une approche efficace nécessite une unité de soins pour la SEP, dans laquelle une concertation multidisciplinaire avec le patient et l'ensemble de l'équipe de soins est prévue de manière structurelle. Ce n'est que de cette façon que tous les facteurs sous-jacents pourront être analysés et faire l'objet d'un suivi. Lorsqu'une intervention s'avère inefficace, elle doit être évaluée et, le cas échéant, interrompue, et une solution alternative mieux adaptée doit être recherchée conjointement. La confiance dans l'expertise du spécialiste de la SEP est essentielle dans ce processus. Dans la pratique, les traitements pharmacologiques sont souvent mis en place sur la base d'essais et d'erreurs. Si un traitement ne fonctionne pas ou provoque des effets secondaires, les patients sont rarement enclins à le poursuivre pendant une longue période. Le remboursement pour ce groupe vulnérable – avec ou sans période d'essai obligatoire – est nécessaire.

Un modèle dans lequel le patient et l'équipe se concertent régulièrement, où la communication est sans équivoque et où les objectifs de traitement sont partagés, offre les meilleures chances de succès. Si une telle approche conduit effectivement à une amélioration du fonctionnement et à une diminution de la souffrance, elle s'avérera également rentable. Le défi consiste à faire en sorte que ce modèle soit structurellement remboursé et reconnu au sein de notre système de soins de santé.

3.2.1.6. Traitement d'autres symptômes invisibles

Bien que le comité organisateur se soit concentré à juste titre sur certains sujets prioritaires tels que les troubles urinaires et gastro-intestinaux, la douleur et la fatigue lors de cette réunion de l'INAMI, je tiens à souligner, sur la base de mon expérience clinique, que d'autres symptômes invisibles tels que les troubles cognitifs, les dysfonctionnements sexuels et la souffrance psychique sont au moins aussi invalidants et qu'ils sont sous-déclarés et méconnus de la société.

Les troubles cognitifs sont souvent sous-estimés et constituent pour de nombreuses PaSEP un facteur déterminant dans la perte de leur capacité de travail ou dans leur incapacité à réintégrer le marché du travail. C'est certainement le cas dans une société où la numérisation, la complexité administrative et la réglementation poussée imposent des exigences de plus en plus élevées en matière de fonctionnement cognitif. Les personnes souffrant de troubles cognitifs légers éprouvent dès lors des difficultés à accomplir des tâches administratives du quotidien, à comprendre des communications complexes ou à exécuter des tâches structurées. Cela peut entraîner de la frustration, un isolement social et une perte d'autonomie.

La dysfonction sexuelle reste l'un des sujets les plus négligés dans les soins liés à la SEP. Pourtant, elle a une influence directe sur la qualité de vie, l'image de soi et le bien-être relationnel. Les PaSEP rapportent plus souvent des problèmes relationnels, et l'on sait que le taux de divorce chez ces personnes est sensiblement plus élevé que dans la population générale. La sexualité est un aspect fondamental de notre humanité, et, d'un point de vue médical et éthique, il est irresponsable de le retirer du contexte des soins. La conviction que la sexualité n'est plus importante pour cette population ou qu'il s'agit d'un « problème de luxe » témoigne d'une vision stigmatisante qui favorise des souffrances inutiles.

La souffrance psychique, notamment la dépression et les troubles anxieux, est fréquente dans la SEP et interagit de manière complexe avec la nature inflammatoire de la maladie. La science reconnaît de plus en plus que la neuro-inflammation joue également un rôle dans les troubles psychiatriques. Le

chevauchement des mécanismes pathogéniques entre la SEP et la dépression, par exemple, n'est pas une coïncidence. Les patients subissent non seulement une pression psychologique due à leur diagnostic et à leurs limitations, mais ils deviennent également plus vulnérables sur le plan biologique aux déséquilibres psychologiques.

L'interaction entre ces symptômes invisibles et d'autres symptômes rend le diagnostic et la prise en charge particulièrement difficiles. Une approche holistique et transversale est essentielle. Un exemple l'illustre bien : un patient atteint d'hyperactivité du détrusor de la vessie développe une nycturie, ce qui entraîne des troubles du sommeil et une fatigue accrue. Cette fatigue réduit la tolérance aux douleurs neuropathiques, ce qui conduit à une utilisation accrue d'analgésiques, qui provoquent à leur tour de la constipation. Dans une telle cascade, il ne suffit pas de traiter les symptômes individuels de manière isolée ou de renvoyer le patient vers des sous-spécialistes. La coordination doit être assurée par un tandem central composé d'un spécialiste de la SEP et d'un ISSEP qui, avec le soutien d'experts pertinents tels que (mais sans s'y limiter) des psychologues, des psychiatres, des sexologues, des neuropsychologues et des médecins spécialistes en rééducation fonctionnelle, adoptent une approche globale du patient. Le registre allemand de la SEP (DMSG) montre depuis des années que bon nombre de ces « symptômes invisibles » – notamment les troubles neurogènes urinaires et gastro-intestinaux, la dépression, la fatigue et les troubles cognitifs – ne sont souvent ni détectés ni traités. Cela s'explique notamment par le manque de temps des médecins, leur manque de connaissances ou de formation, le non-remboursement des actes thérapeutiques et l'absence de traitements fondés sur des preuves pour certains symptômes.

La prise en charge de ces symptômes nécessite une approche individualisée axée sur les symptômes, dans laquelle les soins ambulatoires (par des spécialistes, de la rééducation fonctionnelle, des psychologues et des kinésithérapeutes) constituent la colonne vertébrale. Dans les situations plus complexes, cependant, une hospitalisation en urgence ou une rééducation fonctionnelle multidisciplinaire répétée est nécessaire. Dans ce cas, une collaboration avec des associations de patients telles que la Ligue Belge de la SEP, peut également jouer un rôle complémentaire important, par exemple par le biais de contacts entre pairs et d'un soutien social.

Pour finir, je voudrais mentionner la brochure récemment publiée et particulièrement utile de la Fédération internationale de la SEP (MSIF) sur le mode de vie et les thérapies complémentaires dans le cas de la SEP. Cette publication offre un aperçu clair des preuves actuelles et des recommandations tant pour les patients que pour les dispensateurs de soins, et s'applique à bon nombre des symptômes décrits ci-dessus. (https://www.msif.org/resource/adapting-your-lifestyle-a-guide-for-people-with-ms/)

3.2.2. Comment optimiser l'interaction/la collaboration entre le médecin généraliste et le spécialiste à cet égard (identification et prise en charge de ces symptômes) ?

3.2.2.1. Unité de soins pour la SEP

Le concept d'unité de soins pour la SEP, tel que proposé par Soelberg Sørensen et ses collègues en 2019, promeut une approche multidisciplinaire et intégrée en tant que soins standard pour les PaSEP (Soelberg Sørensen 2019). Ce modèle met l'accent sur une collaboration continue entre le neurologue, le médecin de MPR, l'ISSEP, le psychologue, le kinésithérapeute, l'urologue, le diététicien et l'assistant social. Un aspect important à cet égard est la coordination structurelle avec la première ligne, où les processus décisionnels communs et le suivi via des trajets de soins occupent une place centrale.

En Belgique, la réalité reste toutefois fragmentée. Malgré la présence de dispensateurs de soins spécialisés, un financement structurel et une organisation formelle font défaut, ce qui complique la collaboration et la continuité. Dans ce contexte, le rôle du médecin généraliste pourrait consister à soutenir les conseils formulés au sein de l'équipe multidisciplinaire de l'unité de soins pour la SEP. En outre, le médecin généraliste peut continuer à accompagner les patients au niveau local en les orientant vers des dispensateurs de soins de première ligne tels que des kinésithérapeutes périnéaux, des logopèdes, des diététiciens, des coaches du mouvement et des psychologues.

Le retour d'information du médecin généraliste vers le spécialiste de la SEP et l'ISSEP est particulièrement précieux, mais il est encore trop rare à l'heure actuelle. Des concertations multidisciplinaires sont parfois organisées à la demande du spécialiste de la SEP ou de l'ISSEP en concertation avec le médecin généraliste, mais ces initiatives sont rarement intégrées de façon structurelle. En raison d'un manque de temps et de soutien financier, ces concertations ne sont souvent pas remboursées, ce qui signifie que le coût est à la charge du patient ou des dispensateurs de soins.

Un modèle d'unité de soins pour la SEP organisé de manière structurelle avec des concertations périodiques, éventuellement numériques, entre les dispensateurs de soins des 1re et 2e lignes peut apporter une grande valeur ajoutée à cet égard. Des concertations supplémentaires peuvent être programmées sur indication. Idéalement, cela se fait, en partie ou non, au niveau locorégional, avec la participation de l'ISSEP, du spécialiste de la SEP, du médecin de MPR, de l'ergothérapeute, du kinésithérapeute, du psychologue, du logopède et du diététicien de première ligne, l'interaction avec le service social de la Ligue Belge de la SEP pouvant également constituer un maillon important au niveau locorégional. Il en résulte une vision commune dans laquelle tous les dispensateurs de soins concernés travaillent en concertation, ce qui permet d'éviter les doubles consultations ou les examens inutiles.

Il existe un parallèle intéressant avec les centres de référence neuromusculaires (CRNM) en Belgique, où des soins multidisciplinaires et structurés sont proposés aux patients atteints de SLA et d'autres maladies neuromusculaires. Une reconnaissance et un financement similaires pour les soins liés à la SEP, y compris le soutien à des fonctions de coordination telles que l'ISSEP, garantiraient une meilleure continuité des soins, une pression moindre sur les services d'urgence et une plus grande satisfaction des patients et des dispensateurs de soins.

3.2.2.2. Le rôle central de l'ISSEP

L'ISSEP joue un rôle clé en assurant une fonction de passerelle entre l'hôpital et la première ligne. Grâce à des contacts réguliers avec le patient, à l'utilisation de questionnaires standardisés et à la psycho-éducation, l'ISSEP détecte souvent des symptômes qui passeraient autrement inaperçus. L'ISSEP est particulièrement bien placé pour identifier de manière précoce des changements dans les symptômes, coordonner le triage vers d'autres disciplines et proposer une éducation sur mesure.

Dans le cadre de la collaboration avec le médecin généraliste, il est essentiel que l'ISSEP soit disponible pour une concertation, qu'il fournisse un feed-back sur le traitement et qu'il apporte son soutien dans le suivi de symptômes complexes. De cette manière, le médecin généraliste peut mieux anticiper les évolutions et choisir le bon moment pour orienter le patient ou commencer certaines thérapies.

La réalité montre toutefois que la plupart des médecins généralistes ne comptent qu'un seul ou deux PaSEP dans leur pratique, ce qui leur donne souvent le sentiment de ne pas disposer de l'expertise suffisante pour prendre en charge ces soins de manière indépendante. En outre, la pression sur les soins de première ligne est forte, avec des exigences et une charge administrative croissantes, ce qui met à mal le contact humain et accessible avec le patient.

La collaboration entre le spécialiste de la SEP et l'ISSEP est donc essentielle. Ensemble, ils forment un tandem qui doit non seulement analyser et signaler les symptômes, mais aussi faire preuve d'empathie, d'authenticité et de fiabilité. Après tout, de bons soins ne se limitent pas à des chiffres et à des consultations ; il s'agit de créer un environnement sûr dans lequel les patients osent aborder des sujets difficiles et personnels. Grâce à cette relation de confiance, les tabous autour de thèmes comme la sexualité, le bien-être mental et le déclin cognitif peuvent être brisés de manière efficace.

3.2.2.3. Le rôle du médecin généraliste en cas de troubles urinaires

Bien que le suivi des PaSEP soit souvent assuré par la 2e ligne auprès d'un spécialiste de la SEP et de l'ISSEP, le médecin généraliste peut continuer à jouer un rôle important dans le processus de soins. Cependant, la pratique montre que les patients indiquent souvent que leur médecin généraliste ne peut leur apporter qu'un soutien limité pour leurs symptômes spécifiques liés à la SEP, ce qui fait qu'ils sont rapidement renvoyés vers un spécialiste. Cela s'explique en partie par le fait que la SEP touche principalement une population plus jeune, qui consulte donc moins fréquemment le médecin généraliste, ce qui fait qu'une relation de confiance s'installe souvent moins rapidement.

Lorsqu'une relation de confiance existe, le médecin généraliste peut jouer un rôle essentiel dans la détection précoce des infections récurrentes des voies urinaires ou dans le questionnement actif sur les troubles urinaires. Ces symptômes sont toutefois rarement mentionnés de façon spontanée, et il est souvent tabou d'aborder ces sujets lors de consultations chez le médecin généraliste. De plus, les contraintes de temps forment un obstacle structurel dans la 1re ligne, ce qui rend rarement possibles une anamnèse approfondie et un dépistage.

Il est donc essentiel de jeter des ponts entre la 1re et la 2e lignes. L'ISSEP joue un rôle central à cet égard : il/elle est généralement plus proche du patient, plus accessible, et joue un rôle de coordination dans le trajet de soins multidisciplinaire. Grâce à des lignes de communication courtes avec le médecin généraliste, l'ISSEP peut soutenir et informer ce dernier et lui donner des conseils ciblés sur le contrôle des symptômes et le suivi. Une collaboration renforcée favorise la continuité des soins, réduit les réticences des patients à discuter de leurs symptômes et peut contribuer à une détection et une intervention précoces.

3.2.2.4. Le rôle du médecin généraliste en cas de troubles gastro-intestinaux

Bien que le traitement des troubles gastro-intestinaux chez les PaSEP nécessite une expertise spécifique en neurologie sur certains points, le médecin généraliste peut certainement jouer un rôle de soutien, notamment dans le cadre de mesures non médicamenteuses. Conseiller et motiver les patients sur l'importance d'une hydratation suffisante, d'une alimentation riche en fibres, d'une activité physique régulière et de visites aux toilettes structurées peut déjà constituer une valeur ajoutée importante de la 1re ligne.

Cependant, dans la pratique, nous constatons qu'en raison de leur caractère intime et embarrassant, ces symptômes sont rarement abordés de façon spontanée dans les cabinets médicaux. En raison de la nature complexe de la SEP et du suivi spécialisé souvent nécessaire, une relation thérapeutique étroite s'établit généralement entre le patient, d'une part, et l'ISSEP et le spécialiste de la SEP, d'autre part. Dans le cadre de cette relation de confiance, les symptômes embarrassants ou socialement sensibles tels que la constipation ou l'incontinence sont plus faciles à aborder et font l'objet d'un suivi systématique.

Cela n'empêche pas le médecin généraliste, s'il existe une relation de confiance, d'exercer une importante fonction de signalement. Des signalements répétés de douleurs abdominales, un transit fluctuant ou une utilisation accrue de laxatifs peuvent être le signe de troubles gastro-intestinaux neurogènes sous-jacents. Idéalement, le suivi se fait en concertation avec l'équipe SEP, le médecin généraliste jouant alors un rôle de passerelle entre la première ligne et le modèle de soins multidisciplinaires hospitaliers. Cela permet une détection précoce et un renvoi approprié, ce qui est essentiel pour garantir le confort et la qualité de vie au patient.

3.2.2.5. Le rôle du médecin généraliste en cas de douleur

Le traitement de la douleur nécessite généralement une approche multidisciplinaire dans laquelle la collaboration entre l'ISSEP, le spécialiste de la SEP, le médecin spécialiste en rééducation fonctionnelle, l'algologue et le psychologue est essentielle. La 1re ligne joue ici un rôle principalement de soutien, par exemple en assurant le suivi de l'observance thérapeutique, en signalant l'aggravation des symptômes et en évaluant l'impact psychosocial. Cependant, la mise en place et l'ajustement de traitements spécifiques, tels que les trajets de rééducation fonctionnelle ou les médicaments contre les douleurs neuropathiques, nécessitent souvent l'intervention d'une équipe spécialisée.

3.2.2.6. Le rôle du médecin généraliste en cas de fatigue

Le médecin généraliste peut jouer un rôle important dans la détection et le suivi des symptômes de fatigue chez les PaSEP, surtout lorsqu'il existe déjà une bonne relation de confiance. Dans la pratique, on constate toutefois que la fatigue n'est souvent pas suffisamment abordée de manière spontanée dans la 1re ligne, d'une part en raison du manque de temps et d'autre part en raison de la complexité du symptôme. La fatigue étant difficile à mesurer objectivement et devant souvent être interprétée dans un contexte biopsychosocial, elle n'est pas toujours reconnue comme un problème grave ou traitable.

Le médecin généraliste peut néanmoins contribuer à la prise en charge en dépistant systématiquement la fatigue et en posant des questions sur son incidence sur le fonctionnement au quotidien. Grâce à son accessibilité, le médecin généraliste est bien placé pour aborder le sujet de la fatigue et la présenter comme un symptôme légitime qui mérite d'être pris en compte. Dans de nombreux cas, le suivi ultérieur se fera en collaboration avec l'équipe SEP, compte tenu du caractère multidimensionnel de la fatigue et de la nécessité d'une approche intégrée.

En outre, le médecin généraliste peut encourager activement le patient à ne pas se concentrer uniquement sur les médicaments, mais à également miser sur des stratégies non médicamenteuses telles que l'hygiène du sommeil, l'exercice physique dans les limites du possible, le soutien psychosocial et la gestion de l'énergie. À cet égard, une bonne collaboration avec l'ISSEP, le kinésithérapeute, le psychologue et l'ergothérapeute est essentielle. Le médecin généraliste a également un rôle de signalement à jouer s'il s'avère que certaines interventions n'ont aucun effet ou si d'autres causes somatiques ou psychiques de fatigue (telles que l'apnée du sommeil, la dépression, les carences en vitamines ou les troubles thyroïdiens) doivent être exclues.

Enfin, le médecin généraliste joue un rôle dans le suivi à long terme. Des évaluations régulières permettent de vérifier si les interventions sont efficaces et si l'approche doit être adaptée. Le médecin généraliste peut jouer un rôle central à cet égard, en faisant le lien entre le patient, le spécialiste et d'autres dispensateurs de soins du réseau.

3.2.3. Conclusion

Les symptômes invisibles tels que les troubles urinaires et gastro-intestinaux, la douleur, la fatigue, les troubles cognitifs, les dysfonctionnements sexuels et la souffrance psychique sont fréquents chez les PaSEP et causent une profonde souffrance. Malgré leur impact important, ces symptômes sont souvent sous-déclarés et sous-traités, en partie à cause de la honte, du manque de temps et de l'absence de questionnement systématique.

Le traitement de ces symptômes nécessite une approche intégrée et multidisciplinaire combinant des interventions médicamenteuses et non médicamenteuses. Le rôle des dispensateurs de soins spécialisés tels que l'ISSEP, le neurologue, le médecin de MPR et le psychologue est essentiel à cet égard, mais la 1re ligne, en particulier le médecin généraliste, joue également un rôle de soutien important. La confiance, le temps et la communication sont des concepts clés qui permettent de discuter de ces symptômes et de les traiter de manière ciblée.

La mise en œuvre du modèle d'unité de soins pour la SEP, avec une collaboration structurelle entre la 1re et la 2e lignes, permettrait un meilleur contrôle des symptômes, une satisfaction accrue des patients et des soins plus efficaces en termes de coûts. La coordination via l'ISSEP offre ici une valeur ajoutée centrale. Enfin, le sujet mérite une reconnaissance structurelle et un soutien politique afin de pouvoir mettre largement en pratique cette approche.

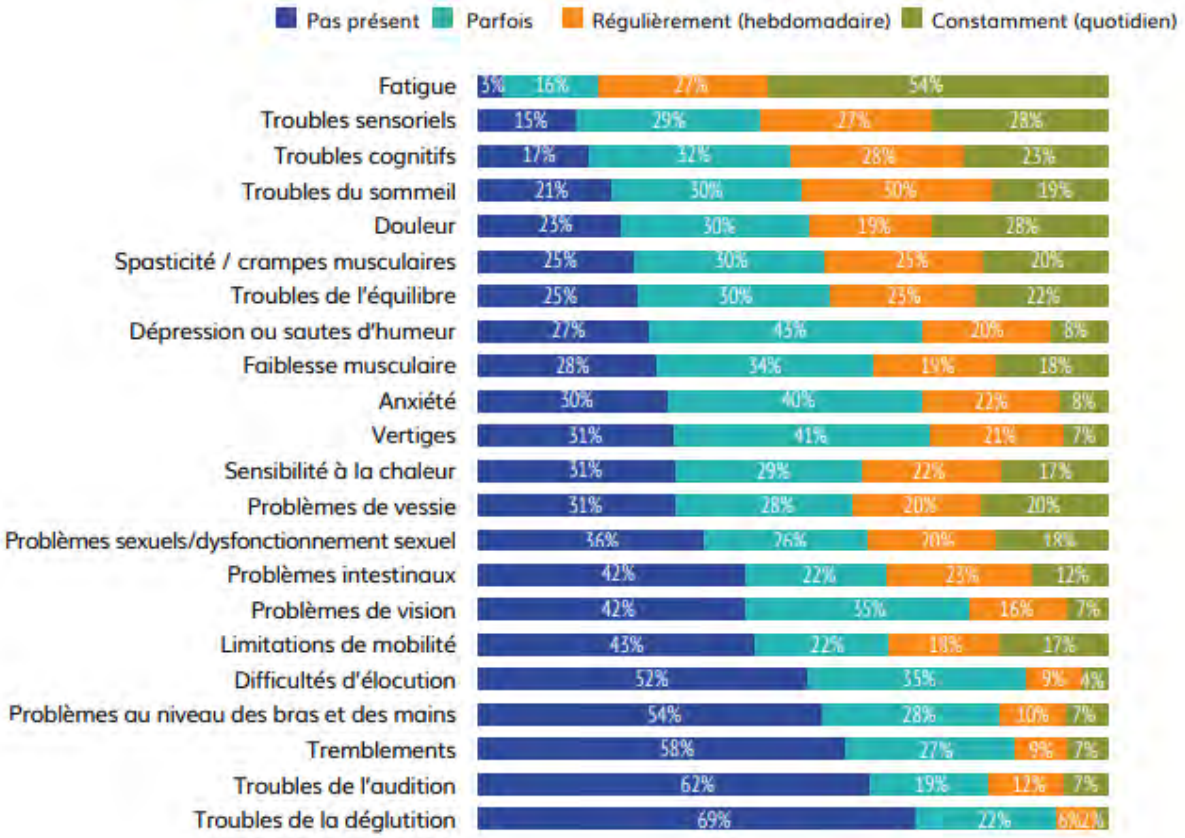
3.3. Conclusion du jury

3.3.1. Comment prendre en charge ces symptômes qui ne sont souvent pas signalés spontanément par les patients, tels que les symptômes vésicaux et intestinaux, la douleur et la fatigue ?

Il est tout d'abord important d'identifier les symptômes invisibles. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)* Comme l'indique la figure 3, citée par le Dr Cambron, ces symptômes affectent jusqu'à plus de 90 % des patients, sont invalidants, méconnus et doivent être traités de manière active.

S'appuyant sur les recommandations de German AWMF 2024, le jury conclut que ces symptômes nécessitent souvent une prise en charge multidisciplinaire associant traitements médicamenteux et non médicamenteux. Il est également utile d'interroger régulièrement le patient sur ces symptômes, de préférence à l'aide d'une checklist. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Figure 3. Symptômes 'invisibles' : présence et prévalence (IMSS EMSP) (Présentation Cambron 2025) (voir également la vidéo)



Les 4 symptômes invisibles principaux à prendre en considération restent donc :

- Les problèmes vésicaux
- Les problèmes intestinaux
- La douleur
- La fatigue

3.3.1.1. Pour les troubles vésicaux

- Le jury souligne l'intérêt d'une anamnèse systématique (distinguer les différents symptômes) et d'un examen clinique.
- Des questionnaires à destination des patients sont disponibles pour être complétés en dehors de la consultation médicale.
- Les tests spécifiques (urodynamiques) sont de l'ordre de la consultation spécialisée en urologie (importance d'une bonne collaboration multidisciplinaire).
- La première recommandation thérapeutique reste une approche non pharmacologique : de la kinésithérapie périnéale, des mesures comportementales et des mesures hygiéno-diététiques (cf. 3.1.1.1.2.).
- Dans le cadre du traitement médicamenteux (voir également 1.3.3. Quels sont les médicaments non spécifiques de la SEP qui sont pertinents dans le traitement de la SEP ?)
    - Pour l'hyperactivité vésicale, il existe une utilité éventuelle de molécules antimuscariniques. Un traitement peut être démarré (mais avec une vigilance sur les effets secondaires, à prendre en considération (NICE URINARY 2012 UPD2023)).

  - Pour les urgences mictionnelles, il existe de faibles recommandations sur l'utilisation de la desmopressine.
  - Pour l'hyperactivité du détrusor, les recommandations selon les séries analysées diffèrent (sur l'utilisation par exemple d'un alpha-bloquant) : ceci sera laissé à l'appréciation de l'urologue.
- Les recommandations soulignent la place d'une consultation spécialisée en urologie.
- Un point capital reste la différence entre la prise en charge d'une bactériurie asymptomatique et d'une infection confirmée.
  - Pour une bactériurie asymptomatique, il est recommandé de ne pas traiter (FR URINARY 2020, NICE URINARY 2012 UPD2023, German AWMF 2024).
  - Pour une bactériurie symptomatique, il est recommandé de traiter (German AWMF 2024/ FR URINARY 2020). FR URINARY 2020 précise que les recommandations sont les mêmes que dans la population générale.
  - Le médecin généraliste joue un rôle crucial dans le dépistage précoce des infections urinaires récurrentes ou en interrogeant activement le patient sur d'éventuels problèmes de vessie.

(NICE URINARY 2012 UPD2023/German AWMF 2024, avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)

3.3.1.2. Pour les troubles intestinaux

Il est primordial de les aborder pour les identifier. *(German AWMF, avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Pour la constipation (German AWMF ; niveau de recommandation A = must, B = should, 0 = can (A = indispensable ; B = recommandé ; 0 = possible)**)**

- Le traitement en première intention sera non médicamenteux : hydratation quotidienne de 1,5 à 2 litres, exercice physique (niveau A) et fibres (niveau B).
- En cas d'approche médicamenteuse, l'utilisation de molécules de type macrogol et lactulose est recommandée (niveau A). Pour un encombrement d'ampoule rectale significatif, les suppositoires à la glycérine (niveau B) et les lavements peuvent être proposés si nécessaire (niveau B).
- Un traitement spécifique au prucalopride peut être proposé, mais il n'est pas remboursé.
- Une thérapeutique spécialisée par vidange de l'ampoule rectale peut enfin être proposée pour une constipation très réfractaire (collaboration avec le gastro-entérologue spécialisé).[3]
- À noter que l'utilisation d'antispasmodiques n'est pas recommandée.

Pour l'incontinence fécale (German AWMF)

- Le traitement recommandé est également non médicamenteux (changement des habitudes alimentaires/conseils diététiques).
- En cas d'approche médicamenteuse, l'utilisation de molécules de type lopéramide peut être considérée (niveau 0).

Pour ces deux problématiques, il est important de connaître la possibilité des options plus avancées (à référer vers un spécialiste) : neuromodulation sacrée, chirurgie en centre spécialisé.

[3] Suite à une intervention pendant la conférence, le jury remarque qu'en consultation avec un gastro-entérologue une irrigation transanale est possible et remboursée (conditions de remboursement liste_lijst_DM_MH_irrigation_transanale_irrigatie.pdf) en cas de constipation très réfractaire (et aussi en cas d'incontinence fécale)

3.3.1.3. Pour la douleur

- Le problème est complexe, avec des causes variées.
- Il est utile d'identifier/distinguer les causes neuropathiques, musculo-squelettiques et les effets secondaires des traitements prescrits.
- Pour le traitement médicamenteux de chaque sous-type, le jury renvoie vers les différents guides de pratique qui existent[4].

(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)

3.3.1.4. Pour la fatigue

- La fatigue est un symptôme fréquent et invalidant.
- Elle doit être reconnue comme symptôme à part entière.
- Elle est multifactorielle et due à une interaction complexe de facteurs physiques, cognitifs et émotionnels. Il est important d'identifier les nombreux facteurs généraux qui peuvent y contribuer (troubles du sommeil ou de l'humeur, douleurs, troubles vésico-sphinctériens, effets secondaires des médicaments, carences, problèmes endocriniens…) et qui peuvent être améliorés.
- Une prise en charge non médicamenteuse est recommandée en priorité (comme la pleine conscience, l'exercice physique, la thérapie cognitivo-comportementale).
- Il est utile d'évaluer l'effet de l'intervention après 3 à 4 mois.

(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)

3.3.2. Comment optimiser l'interaction/la coopération entre le médecin généraliste et le spécialiste à cet égard (identification et prise en charge de ces symptômes) ?

En conclusion, les points principaux pour optimaliser la prise en charge et la collaboration :

- Une évaluation active des symptômes est nécessaire.
- Tout soignant impliqué dans la prise en charge du patient joue un rôle dans la reconnaissance de ces symptômes invisibles.
- Le médecin généraliste joue un rôle primordial et peut interagir avec l'équipe multidisciplinaire (EMD). Le point de contact peut être l'ISSEP.
- Les preuves de l'efficacité des thérapies sont limitées.
- L'éducation des patients et les interventions non pharmacologiques sont essentielles.

(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)

[4] NHG-Standaard Pijn (M106), Rapport du jury Réunion de consensus "L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique" (06-12-2018), Rapport du jury Réunion de consensus "L'usage rationnel des analgésiques non opioïdes dans le traitement de la douleur chronique" (05-12-2019)

Partie 4. Groupes cibles particuliers

Questions pour le jury :

Groupes cibles spécifiques tout au long de la vie

- Considérations concernant les enfants et les adolescents atteints de SEP.
- Principes généraux de prise en charge de la SEP chez les personnes ayant un désir actif d'avoir des enfants.
- Considérations concernant les personnes âgées atteintes de SEP.
- Considérations concernant les PaSEP et présentant des comorbidités cardiovasculaires.
- Considérations relatives à l'emploi et à l'invalidité.

4.1. Que dit l'étude de la littérature ? *(voir également la vidéo)*

4.1.1. Summary and comparisons of recommendations from guidelines

4.1.1.1. Managing MS across the life course: focus on specific patient groups

4.1.1.1.1. Managing MS in children and adolescents

None of the selected guidelines provide recommendations about the management of MS in children and adolescents.

The German AWMF 2024 guideline mentions that the diagnosis and treatment follow the principles and recommendations for adults and refers to a specialist guideline for pediatric multiple sclerosis for details. (out of scope)

Note from the bibliography group: *For recommendations on vaccination strategy in children with MS, see chapter 2.1.1.4. "Vaccination considerations with MS Treatment".*

4.1.1.1.2. MS and family planning

for the topic MS and family planning, an additional guideline was consulted:* ***FR MS Pregnancy 2022*

MS and family planning

The French MS Pregnancy 2022 guideline states that **pregnancy is not contraindicated** in women with MS.

All guidelines (Dutch FMS 2023, German AWMF 2024, NICE 2022, FR MS Pregnancy 2022) emphasize the importance of **proactively discussing reproductive plans** early (soon after diagnosis and particularly when starting DMT).

The FR MS Pregnancy 2022 guideline recommends to **consider the pregnancy plan** of women with MS **when choosing a disease-modifying treatment.**

The NICE 2022 guideline emphasizes to make sure the patient understands that they should discuss this with their healthcare provider **as soon as they are planning** to become pregnant, **especially if treated with DMT**.

The NICE 2022 guideline recommends to offer the opportunity to **speak with a healthcare professional with knowledge of MS.**
NICE provides examples of topics or information to discuss:
"For example, this may include discussing the following:

- *that fertility is not affected by MS*
- *that pregnancy can be well managed in people with MS*
- *the risk of the child developing MS*
- *taking vitamin D and folic acid supplements before and during pregnancy*
- *possible changes to medicine use before and during pregnancy*

- *that pregnancy does not increase the risk of disease progression*
- *that relapses may decrease during pregnancy and may increase 3 to 6 months after childbirth before returning to pre-pregnancy rates*
- *that birth options and pain relief choices available (including epidurals) should not be affected by MS*
- *that breastfeeding is safe unless the person with MS is taking certain disease-modifying treatments*
- *support that may be available with caring for and supporting children. "*

NICE 2022 recommends to **proactively discuss caring for a child** and the possible impact of MS symptoms, such as fatigue, and how these could be managed.

Three guidelines (Dutch FMS 2023, German AWMF 2024 and FR MS Pregnancy 2022) recommend **planning pregnancy during a stable phase** of the disease. FR MS Pregnancy 2022 specifies that planning a pregnancy during a disease inactivity of at least 12 months should be favoured.

Both the Dutch FMS 2023 and German AWMF 2024 guideline recommend **making a management plan preconceptionally** if on DMT, together with the treating **neurologist and gynaecologist.** This plan should involve discussing the risks of temporarily stopping DMT, and planning the restart of DMT after birth. The FR MS Pregnancy 2022 guideline recommends that the **neurologist** discusses adjustment of essential and symptomatic treatments, discussion of other disease management, and update of vaccinations.

The Dutch FMS 2023 guideline recommends to consider involving a **revalidation physician** for advice regarding functional problems during pregnancy and postpartum.

Referral and specialist care during pregnancy

The FR MS Pregnancy 2022 guideline recommends to carry out the **obstetric follow-up recommended for the general population** in women with MS, with at least one **neurological consultation** dedicated to the interactions between pregnancy and MS during the pregnancy.
In women with MS and disability, the FR MS Pregnancy 2022 guideline recommends to organize **multidisciplinary care** adapted to the disability from the start of the pregnancy.

The Dutch FMS 2023 guideline provides **specific referral criteria** for when to involve specialist care (**gynaecologist**). Referral to the second line is advised when:

- The woman requests it,
- The patient continues disease-modifying therapy during pregnancy,
- Physical impairments might interfere with labor or delivery,
- Symptomatic medications may pose risks during pregnancy,
- Or for any other reason that suggests specialist monitoring is appropriate.

The FR MS Pregnancy 2022 guideline recommends to **NOT** perform **routine MRI** during pregnancy, but it **can be performed if warranted**. If gadolinium is essential, its administration is possible during pregnancy regardless of the term, avoiding linear gadolinium salts.

MS relapses during pregnancy

The Dutch FMS 2023, French MS Pregnancy 2022 and German AWMF 2024 guidelines support the use of **high-dose corticosteroids** during pregnancy when clinically indicated.

Both agree the **severity of the attack** must be weighed against **fetal risk of treatment**.

The German AWMF 2024 guideline makes a distinction between relapse **after the first trimester**, after which high-dose corticosteroids can be initiated as a standard practice, and relapse **in the first trimester,** when both the German AWMF 2024 and the French MS Pregnancy 2022 guideline recommend that high-dose corticosteroids be used only in exceptional cases and after explicit explanation of the specific risk.

The Dutch FMS 2023 guideline offers the possibility of giving dexamethasone (instead of methylprednisolone), only in consultation with the gynaecologist.

The German AWMF 2024 and the French MS Pregnancy 2022 guidelines recommends to consider immunoadsorption or plasmapheresis in case of severe refractory relapse or contraindication to corticoids.

The French MS Pregnancy 2022 guideline recommends to NOT USE IV immunoglobulins to treat relapse.

Other pharmacological treatments and pregnancy

The French MS Pregnancy 2022 guideline makes several statements regarding other pharmacological treatments and pregnancy in women with MS:

- The recommendations regarding **antenatal vitamin supplementation** for the **general population** apply to women with MS
- A table with recommendations and precautions regarding the use of **DMTs** (and gadolinium) during conception, pregnancy and breastfeeding is provided, but out of scope of this document.
- It is recommended NOT to administer preventive treatment for postpartum relapses.
- If they have been stopped, **early resumption of disease-modifying treatments after childbirth** is recommended in women with MS.

Delivery modalities, analgesia/anaesthesia in MS

The French MS Pregnancy 2022 guideline recommends that women with MS should **receive the same care and delivery modalities as the general population**, in particular regarding:

- Referral to a particular level of maternity department
- Planned induction of labor
- Indications for caesarean delivery
- Postpartum perineal rehabilitation
- Analgesia/anesthesia procedures for childbirth

Breastfeeding and MS

The French MS Pregnancy 2022 guideline states that **breastfeeding is not contraindicated** in women with MS.

In women who are **not treated with DMT**:
The German AWMF 2024 guideline recommends to support exclusive breastfeeding.

In women who are treated with DMT:
The Dutch FMS 2023 guideline recommends an individualized decision taking into account the **benefits of breastfeeding for the child** against the **risks of delaying DMT or drug transfer through breastmilk**.
The French MS Pregnancy 2022 guideline recommends discussing breastfeeding and when to resume DMTs during a consultation with the neurologist, taking into account **the patient's choice** and **disease activity**.

The Dutch FMS 2023 and French MS Pregnancy 2022 guidelines provide a table with recommendations on the use of individual drugs during breastfeeding. (out of scope)

The German AWMF 2024 guideline recommends evaluating the **indication for resuming DMT** postpartum based on disease activity before and during pregnancy.

The German AWMF 2024 guideline provides specific recommendations on the use of some individual drugs during breastfeeding:

- β-interferons and glatiramer acetate may be used after risk-benefit assessment.
- Monoclonal antibodies can be used in high disease activity, preferably starting 1–2 weeks postpartum.

MS relapse treatment during breastfeeding
The German AWMF 2024 and French MS Pregnancy 2022 guideline recommend to treat relapses with **high-dose corticoids** in women who breastfeed. The French MS Pregnancy 2022 guideline recommends to **wait 4 hours** after treatment to resume breastfeeding.

According to the French MS Pregnancy 2022 guideline, the use of immunoadsorption or plasmapheresis in lactating women is possible in case of severy relapse that does not respond to methylprednisolone.

Vaccination and pregnancy

The French MS Pregnancy 2022 guideline makes several recommendations concerning vaccination before pregnancy, during pregnancy and after delivery, and concerning the vaccination of neonates.

Note from the bibliography group: *For recommendations on vaccination strategy in pregnant women with MS, see chapter 2.1.1.4. "Vaccination considerations with MS Treatment".*

MS and Fertility treatment

The Dutch FMS 2023 guideline recommends to inform the patient that there is **no reason to withhold IVF** if needed. The French MS Pregnancy 2022 guideline states that assisted reproductive technology can be offered to women with MS and recommends to **inform about the increased risk of relapse** in the weeks following the procedure.

The French MS Pregnancy 2022 guideline recommends to favour assisted reproductive technology **after at least 12 months of clinical and radiological inactivity of MS,** with or without disease-modifying treatment.

The French MS Pregnancy 2022 guideline states that all assisted reproductive technologies can be offered to women with MS, with no limit to the number of attempts because of the diagnosis of MS itself.

The French MS Pregnancy 2022 guideline recommends to discuss the planning of these procedures during a consultation with the **neurologist**, **in coordination with the assisted reproduction specialist.**

The German AWMF 2024 and French MS Pregnancy 2022 guidelines recommend **to continue DMT during fertility treatments** (taking into account disease activity and specific contra-indications). The French MS Pregnancy 2022 guideline adds to continue DMTs at least during the first trimester of pregnancy.

4.1.1.1.3. Employment and Work Disability Considerations

Only the Dutch FMS 2023 guideline makes recommendations regarding employment and work disability in patients with MS.

The guideline emphasizes the importance of **proactive monitoring** to support continued employment among people with MS. **Throughout the disease course**, healthcare professionals should **actively inquire** about:

- The person's current work situation,
- Presence of **cognitive difficulties,**
- **Fatigue**,
- Progressive **functional limitations**, and
- Any concerns related to work or job retention.

The guideline recommends that patients at higher risk of early work disability, such as those who are **older, female**, or have a **lower educational level,** should be monitored more closely.

If any of the above issues are identified, the guideline recommends following the relevant recommendations on managing cognitive problems, fatigue, and functional decline.

Note from the bibliography group: *only the recommendations on fatigue were summarized in this report, as managing cognitive problems and functional decline were considered out of scope.*

The guideline recommends to **refer** patients early to an **occupational physician** if there are any concerns about work participation, even in the absence of sick leave.

If an occupational physician is not available, referral to a **vocational rehabilitation service** should be considered.

4.1.1.1.4. Managing MS in Older Adults / Cardiovascular comorbidities

Note from the bibliography group: *Although formulated as separate jury questions, older age and cardiovascular comorbidities are grouped here because none of the reviewed guidelines address cardiovascular comorbidities as a distinct category. However, cardiovascular risk is sometimes considered implicitly within recommendations for older adults with MS.*

All three guidelines (Dutch FMS 2023, German AWMF 2024, NICE 2022) take a different approach formulating recommendations for older people with MS.

The Dutch FMS 2023 guideline focuses on the **long-term treatment with DMT** (in relapsing remitting MS, secondary progressive MS and primary progressive MS).
It provides specific criteria for considering **first-line DMT discontinuation in RRMS**, including **age over 45 or 55 years**, the absence of relapses and radiological disease activity for at least five years and no EDSS progression.
These recommendations are based on the observation that inflammatory disease activity decreases with increasing age and that older individuals may be more vulnerable to adverse effects of DMT.

The German AWMF 2024 guideline focuses on **late-onset MS** (typically defined as MS with onset after the age of 50). It emphasizes the importance of **differential diagnosis**, particularly in individuals with vascular risk factors.
The guideline states that **DMT should not be withheld solely on the basis of older age** in patients with active MS. However, it recommends that **when starting DMT** in individuals older than 55 years, closer

monitoring for **tolerability, risks and adverse effects** is necessary due to immunosenescence and altered pharmacokinetics and pharmacodynamics.
Additionally, it highlights the need to **identify and treat cardiovascular comorbidities** that are more prevalent in this population.

The NICE 2022 guideline focuses on **advanced MS,** which is defined not by age but by the progressive burden of disease and increasing disability. It recommends providing tailored support, including information about mobility aids, social services, and advance care planning, and emphasizes the importance of addressing emotional well-being, functional capacity, and palliative needs.

Note from the bibliography group: *For recommendations on vaccination strategy in elderly people with MS, see chapter 2.1.14. "Vaccination considerations with MS Treatment".*

4.2. Avis de l'expert (della Faille 2025) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs) (voir également la vidéo)*

4.2.1. Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique, inflammatoire et neurodégénérative du système nerveux central. La prise en charge de la SEP doit être individualisée et varie tout au long de la vie, en fonction de l'âge, de la phase de vie et des comorbidités. Cinq groupes cibles spécifiques sont abordés dans ce texte : les enfants et adolescents, les personnes souhaitant avoir un enfant, les personnes âgées, les patients présentant des comorbidités (cardiovasculaires) et les patients actifs ou susceptibles de l'être sur le marché du travail.

4.2.2. Points d'attention chez les enfants et adolescents atteints de SEP

4.2.2.1. Présentation clinique

La SEP qui se manifeste dès l'enfance (Pediatric Onset Multiple Sclerosis ou POMS) représente environ 3 à 5 % de toutes les PaSEP. La première présentation est plus souvent multifocale que chez l'adulte. La POMS se caractérise également par une activité inflammatoire plus importante que chez l'adulte : on observe davantage de lésions avec prise de contraste et le risque de nouvelles poussées est plus élevé, ce qui nécessite un traitement précoce et adéquat. Le rétablissement après une poussée est généralement meilleur, mais en raison de l'apparition précoce de la maladie, les patients qui ne bénéficient pas d'un traitement adéquat atteignent plus rapidement (10 ans plus tôt en moyenne) un niveau d'invalidité similaire (GNP 2023).

4.2.2.2. Impact cognitif, psychosocial et scolaire

Jusqu'à 30 à 40 % des enfants atteints de SEP développent des troubles cognitifs, souvent dès les premiers stades de la maladie. Les limitations se situent principalement au niveau de la vitesse de traitement, de la mémoire de travail et des fonctions exécutives. Outre des problèmes cognitifs, les jeunes souffrent souvent de fatigue, de symptômes dépressifs et de troubles anxieux, avec un impact évident sur les résultats scolaires et la participation sociale. Un suivi à long terme du patient et de ses aidants proches par une équipe multidisciplinaire comprenant notamment des (neuro)psychologues est recommandé.

4.2.2.3. Traitement et suivi

4.2.2.3.1. Traitement d'une poussée

Le premier choix est la méthylprednisolone intraveineuse (20 mg/kg, max. 1 g/jour, pendant 3 à 5 jours) avec protection gastrique, éventuellement suivie d'une diminution progressive par voie orale. En cas de rétablissement insuffisant, une deuxième cure ou le passage à la plasmaphérèse peuvent être envisagés (GNP 2023).

4.2.2.3.2. Traitement immunomodulateur

Le traitement de la POMS a fortement évolué ces dernières années.

4.2.2.3.2.1. Traitements de première ligne

- Interféron-β : autorisé chez l'enfant
- Acétate de glatiramère : autorisé chez l'enfant
- Tériflunomide : autorisé à partir de 10 ans (étude TERIKIDS)
- Fumarate de diméthyle : autorisé à partir de 13 ans, off-label à partir de 10 ans (études en ouvert FOCUS, CONNECTED).

4.2.2.3.2.2. Traitements de la SEP pédiatrique hautement active

L'activité inflammatoire plus élevée chez l'enfant nécessite régulièrement de démarrer ou de passer à un traitement plus efficace, comme :

- Fingolimod : autorisé à partir de 10 ans (étude PARADIGMS : taux de rechute significativement plus bas et moins de nouvelles lésions T2 par rapport à l'interféron bêta).
- Siponimod : étude NEOS en cours.
- Natalizumab : utilisation off-label (études observationnelles).
- Thérapies anti-CD20 (rituximab, ocrélizumab, ofatumumab) : utilisation off-label (études observationnelles, registres) ; une étude récente (OPERETTA) a démontré une plus grande efficacité de l'ocrélizumab par rapport au fingolimod ; une étude (NEOS) est toujours en cours pour l'ofatumumab.
- Alemtuzumab : l'étude LEMKIDS a été interrompue prématurément.
- Cladribine : utilisation off-label, aucune donnée disponible provenant des registres.

4.2.2.3.3. Accompagnement holistique

Les enfants et adolescents atteints de SEP ont besoin de soins spécialisés dans des centres de référence. Une approche multidisciplinaire est cruciale, avec un suivi étroit du développement cognitif, des résultats scolaires, du bien-être émotionnel et du soutien familial. L'ISSEP, en tant que personne de contact à bas seuil, joue ici un rôle clé.

4.2.3. SEP et désir de grossesse

4.2.3.1. Planification préconceptionnelle

Un désir de grossesse chez une femme atteinte de SEP exige une préparation minutieuse. Cela signifie que le sujet doit être abordé avec la patiente très tôt dans l'évolution de la maladie (avant même d'initier une DMT, afin d'en tenir compte lors du choix du produit). La patiente doit pouvoir aisément en discuter avec son prestataire de soins. Les guides de pratique internationaux (AWMF 2024 en

Allemagne, FMS 2023 aux Pays-Bas, MS Pregnancy 2022 en France (Vukusic 2023)) s'accordent à dire que la conception doit idéalement avoir lieu pendant une période d'inactivité de la maladie (12 à 24 mois).

Il est essentiel de bénéficier des conseils d'un prestataire de soins expérimenté (ISSEP ou neurologue) concernant l'impact de la SEP sur la fertilité, la grossesse et l'accouchement, les aspects génétiques de la SEP, l'importance des compléments (vitamine D, acide folique), les vaccinations et le recours à des DMT et autres médicaments pendant la grossesse et l'allaitement.

4.2.3.2. Impact de la grossesse sur l'évolution de la maladie

La cohorte PRIMS (Confavreux 1998) a montré que la fréquence des poussées diminue au cours de la grossesse, en particulier aux deuxième et troisième trimestres. En période post-partum, le risque de poussée augmente à nouveau de manière significative, avec un pic au cours des trois à six premiers mois. Des données récentes confirment ces résultats. D'où l'importance d'un suivi post-partum et d'un plan de reprise de DMT peu après l'accouchement.

Le risque de poussée post-partum est plus faible lorsque la patiente a été traitée par DMT en période préconceptionnelle et n'a pas manifesté d'activité inflammatoire pendant cette période (Schubert 2023).

4.2.3.3. Sécurité des DMT pendant la grossesse et l'allaitement

Le choix des DMT et le moment où elles sont administrées pendant la grossesse sont cruciaux. Les guides de pratique (AWMF 2024 en Allemagne, FMS 2023 aux Pays-Bas, MS Pregnancy 2022 en France (Vukusic 2023)) formulent les recommandations suivantes :

- Interférons et acétate de glatiramère : sans danger jusqu'à la grossesse ; si nécessaire, ils peuvent également être poursuivis pendant la grossesse et l'allaitement.
- Fumarate de diméthyle : peut être poursuivi jusqu'à la grossesse (élimination rapide du fumarate de diméthyle de l'organisme), puis arrêté. Données insuffisantes sur la poursuite du traitement pendant la grossesse. La reprise du fumarate de diméthyle pendant l'allaitement n'est pas recommandée pour l'instant, bien que de petites études observationnelles soient rassurantes.
- Tériflunomide : strictement contre-indiqué. Un long wash-out ou une procédure d'élimination à base de cholestyramine ou de charbon actif sont indispensables en cas de désir de grossesse, jusqu'à ce que le taux de tériflunomide descende sous les 0,02 mg/L. L'allaitement est déconseillé.
- Modulateurs des récepteurs à la S1P (fingolimod, siponimod, ozanimod) : tératogènes dans les modèles animaux, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement est déconseillée. Conception au plus tôt 2 mois après l'arrêt. Attention au risque avéré de rebond de la SEP après l'arrêt du fingolimod, avec effet de classe possible, de sorte que la prudence doit également être de mise en cas d'arrêt d'autres modulateurs des récepteurs à la S1P. Le bridging avec une autre DMT, comme les thérapies anti-CD20, est recommandé.
- Cladribine : conception seulement autorisée 6 mois après la dernière prise, allaitement à partir d'1 semaine après la dernière prise.
- Natalizumab : le traitement peut se poursuivre pendant la grossesse (1er et 2e trimestres) chez les femmes atteintes de SEP hautement active. Il est recommandé d'appliquer un intervalle prolongé de 6 semaines entre deux administrations. En cas de poursuite du traitement après 30 semaines de grossesse, il y a un risque d'anémie et de thrombocytopénie (réversibles) chez le nouveau-né ; il est donc déconseillé d'administrer du natalizumab après 34 semaines de grossesse. Un

monitoring du nouveau-né est requis. Attention au risque de rebond de la SEP après l'arrêt du natalizumab, et importance de reprendre le traitement le plus tôt possible après l'accouchement. L'allaitement est possible (off-label) (peu de transmission au bébé à partir de quelques jours/semaines après la naissance, le natalizumab étant une grosse molécule).
- Thérapies anti-CD20 (rituximab, ocrélizumab, ofatumumab, ublituximab) : l'utilisation pendant la grossesse est officiellement contre-indiquée, avec un temps d'attente de 4 à 12 mois après la dernière administration avant conception. Comme il s'agit de grosses molécules (pas de passage transplacentaire au premier trimestre) et compte tenu de la demi-vie, le traitement à base d'ofatumumab peut, selon avis d'expert, se poursuivre jusqu'à la grossesse, et la conception peut avoir lieu dès un à quelques mois après administration de rituximab, ocrélizumab et ublituximab. L'allaitement est possible (off-label) (peu de transmission au bébé à partir de quelques jours/semaines après la naissance, vu qu'il s'agit de grosses molécules).
- Alemtuzumab : la grossesse et l'allaitement sont déconseillés dans les 4 mois qui suivent la dernière administration.

4.2.3.4. Traitements de fertilité

Ce type de traitement n'affecte pas l'évolution de la SEP. Il est cependant recommandé, si possible, de poursuivre les DMT pendant le traitement de fertilité afin de minimiser le risque d'activité inflammatoire. (AWMF 2024 en Allemagne, FMS 2023 aux Pays-Bas, MS Pregnancy 2022 en France (Vukusic 2023))

4.2.4. Points d'attention chez les personnes âgées atteintes de SEP

4.2.4.1. Diagnostic et diagnostic différentiel

Avec le vieillissement de la population, la part des personnes âgées atteintes de sclérose en plaques (SEP) augmente de manière significative. On estime que plus de 30 % des PaSEP ont plus de 55 ans. Chez 5 à 12 % des patients, la SEP est diagnostiquée après l'âge de 50 ans (SEP à début tardif). (Mouresan 2024)
Dans ce groupe, la distinction entre lésions de SEP et lésions de la substance blanche d'origine vasculaire (maladie des petits vaisseaux) est particulièrement difficile, tant lors du diagnostic qu'au cours du suivi. (AWMF 2024 en Allemagne, FMS 2023 aux Pays-Bas)

4.2.4.2. Comorbidités et polypharmacie

Les PaSEP âgées présentent souvent d'autres comorbidités (voir point 4.2.5. ci-dessous).
En outre, la polymédication, avec des interactions potentielles et un impact négatif sur l'observance thérapeutique, est plus fréquente dans cette population. Les listes de médicaments des patients doivent régulièrement faire l'objet d'un examen critique afin de limiter la polypharmacie.

4.2.4.3. Traitement

4.2.4.3.1. Démarrage d'une DMT

La mise en place de DMT chez les personnes âgées doit faire l'objet d'une mûre réflexion. L'immunosénescence réduit l'impact attendu de la modulation immunitaire sur l'évolution de la maladie, tout en augmentant le risque d'infections et de malignités. Les différents guides de pratique (AWMF 2024 en Allemagne, FMS 2023 aux Pays-Bas) appellent à faire preuve de retenue concernant

l'utilisation de thérapies hautement efficaces au-delà de 60 ans, sauf en cas de maladie très active, et préconisent une prise en charge individualisée en mettant l'accent sur la sécurité.

4.2.4.3.2. Arrêt d'une DMT

L'évolution naturelle de la SEP se caractérise par une diminution progressive de l'activité inflammatoire (sur le plan clinique et radiologique) et par une augmentation de la progression. Les DMT actuelles visent à diminuer l'activité inflammatoire ; l'utilité de ces traitements est donc réduite chez les personnes âgées. De plus, cette population de patients présente un risque accru d'infections et de malignités.

Il est par conséquent recommandé d'envisager une diminution progressive ou l'arrêt de la modulation immunitaire chez les patients âgés. Par ailleurs, le risque de résurgence de l'activité inflammatoire doit être pris en compte.

La désescalade ou l'arrêt de la DMT doit être envisagé chez les patients qui n'ont plus manifesté d'activité inflammatoire depuis 5 à 10 ans ET qui ont plus de (55-)60 ans.

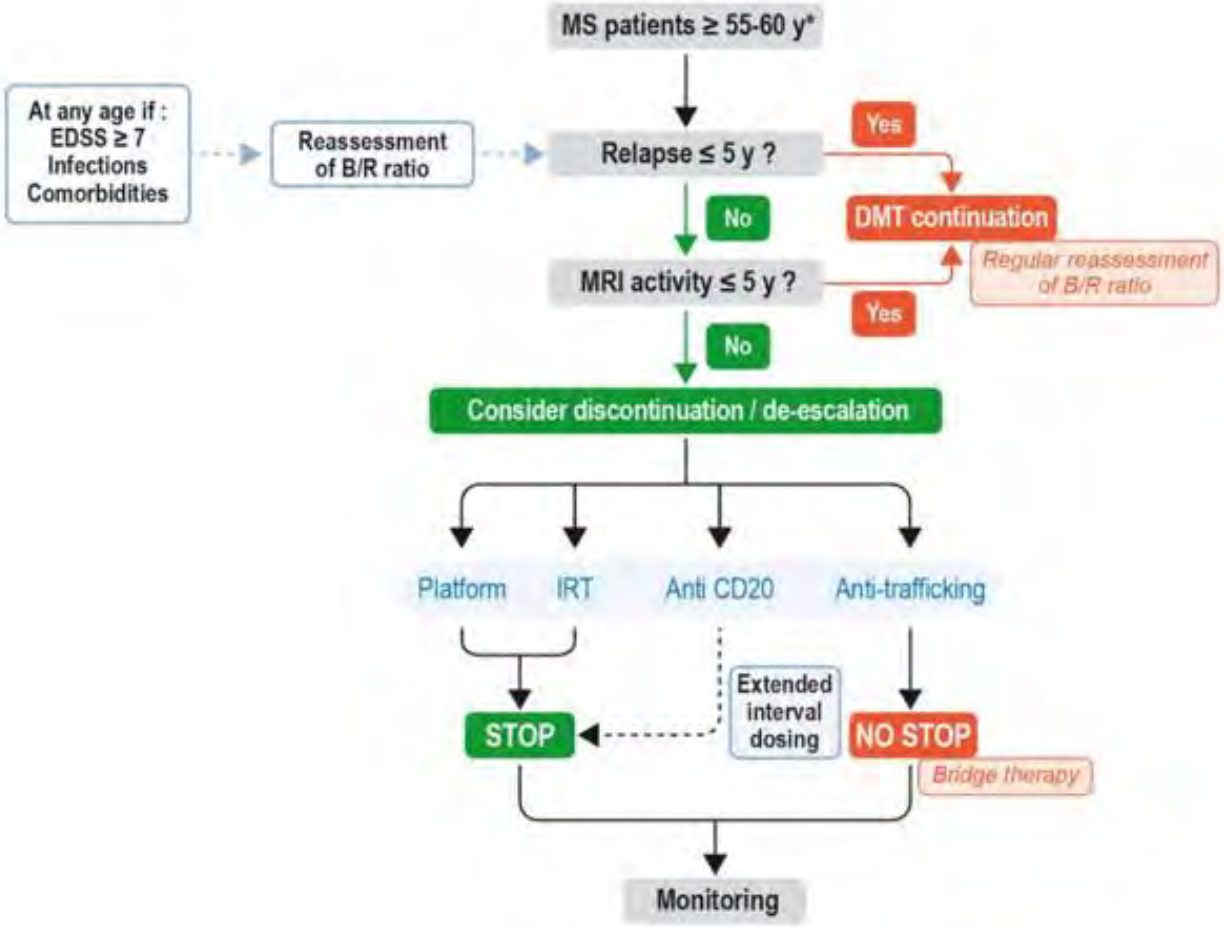
Une période plus longue sous traitement immunomodulateur, un score EDSS plus élevé, des infections et des comorbidités sont d'autres aspects à prendre en compte.

La décision doit bien évidemment toujours être prise de commun accord avec le patient. (Coerver 2025, Corboy 2023, Gross 2025, Androdias 2025)

La prise en charge dépend également du type de traitement administré au patient :
- Les traitements de première ligne peuvent être arrêtés.
- Modulateurs des récepteurs à la S1P et natalizumab : bridging nécessaire après une brève interruption pour prévenir un rebond de l'activité inflammatoire, de préférence au moyen d'une thérapie anti-CD20.
- Thérapie anti-CD20 : prolonger l'intervalle ou arrêter.
- La cladribine et l'alemtuzumab peuvent être arrêtés.

Après la désescalade ou l'arrêt du traitement, le patient doit être suivi de près sur le plan clinique et radiologique : il convient d'intervenir à nouveau en temps utile en cas d'activité inflammatoire récidivante. On met fin à la DMT, pas aux soins dispensés au patient.

Figure 4. Principaux scénarios de désescalade en fonction des sous-types de DMT (Androdias 2025)



DMT = Disease-modifying therapies; EDSS = Expanded Disability Status Scale; IRT = Immune reconstitution therapy; R/B = risk-benefit; y = years. *Proposed cut-off, take also into account disease duration

4.2.4.4. Réadaptation

Les programmes de réadaptation doivent être adaptés aux besoins du patient vieillissant et se concentrer sur la prévention des chutes, la mobilité, l'entraînement cognitif, le bien-être émotionnel, le maintien de l'autonomie et la participation sociale.

4.2.4.5. Planification anticipée des soins

Cette question doit être abordée de manière accessible avec les PaSEP et leurs proches, en particulier chez les personnes âgées ou les patients présentant des comorbidités, pour éviter l'acharnement thérapeutique.

4.2.5. SEP et comorbidités (cardiovasculaires)

4.2.5.1. Prévalence et interaction

Des facteurs de risque cardiovasculaire (comme l'hypertension, la dyslipidémie, l'obésité et le tabagisme) et d'autres comorbidités sont fréquents chez les PaSEP. Ils contribuent à augmenter l'activité inflammatoire et à accélérer la progression de l'invalidité, avec un effet cumulatif. Ils renforcent également le risque de déclin cognitif. (Marrie 2024, Fitzgerald 2021, McKay 2018, Kowalec 2017)

La prévalence accrue de dépression et de comorbidité psychiatrique est également associée à une progression plus importante de la SEP.

4.2.5.2. Traitement et suivi

Il est donc important d'investir un maximum dans la prévention. L'ISSEP, en tant que personne de contact accessible, peut aborder régulièrement cette question avec le patient. Il convient également d'effectuer un dépistage précoce et systématique des comorbidités. En présence de comorbidités, une prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse stricte est essentielle pour obtenir de meilleurs résultats à long terme.

4.2.5.3. Approche pluridisciplinaire

Une prise en charge intégrée et multidisciplinaire du patient (ISSEP, neurologue, cardiologue, médecin généraliste et thérapeutes/équipe de réadaptation) est indiquée pour la prévention primaire et secondaire, afin de limiter l'impact des comorbidités.

4.2.6. Emploi et incapacité de travail chez les PaSEP

4.2.6.1. Impact de la SEP sur le travail

La SEP a un impact majeur sur l'emploi, de nombreux patients réduisant ou cessant de travailler à cause de la SEP. (Vitturi 2022)

Le travail réalisable est aussi un des déterminants sociaux de la santé, y compris chez les PaSEP (Dobson 2022).

Les facteurs négatifs pour l'emploi liés à la maladie sont notamment une maladie progressive, l'âge avancé, une durée plus longue de la maladie, un EDSS plus élevé (problèmes de marche ou de mobilité), les troubles cognitifs, la douleur, la fatigue, la comorbidité psychiatrique, ainsi que certaines caractéristiques de l'imagerie (atrophie cérébrale, charge lésionnelle en T1 et T2).

En outre, les conditions de travail telles que les déplacements fréquents pour le travail, le stress élevé lié au travail, l'absence de feedback, des dirigeants hostiles, la chaleur et des horaires de travail non flexibles peuvent avoir une incidence négative sur l'emploi.

4.2.6.2. Soutien et ajustements

Le fait que les PaSEP restent actives sur le marché du travail le plus longtemps possible représente une plus-value pour l'employeur, le patient et la société.

Le maintien au travail peut être encouragé par des adaptations individuelles : travail à temps partiel, horaires flexibles, périodes de repos, télétravail et environnement de travail à faible niveau de stimuli, ajustements ergonomiques. Il est important de s'attaquer aux symptômes invisibles de la SEP (voir rapport séparé du Dr Cambron). L'accompagnement multidisciplinaire des patients par leur médecin généraliste, un médecin spécialiste en médecine physique et réadaptation expérimenté, un ergothérapeute et un assistant social, ainsi que le coaching dans le cadre de programmes de réinsertion professionnelle, sont des interventions utiles.

La collaboration des neurologues avec les médecins du travail, les mutualités et l'INAMI est également nécessaire pour garantir le maintien au travail, moyennant les aménagements nécessaires.

4.3. Conclusion du jury

4.3.1. Considérations concernant les enfants et les adolescents atteints de SEP

L'experte rappelle les spécificités des formes pédiatriques de SEP : bien que rares (3–5 %), elles sont plus souvent multifocales, avec une activité inflammatoire plus importante. Bien que la récupération après une poussée soit en général meilleure, le risque d'invalidité à un âge plus précoce est important, avec notamment des conséquences cognitives précoces et plus sévères, ainsi que des troubles psychiatriques (GNP 2023).

Le jury reprend la recommandation chez ces jeunes patients d'un suivi multidisciplinaire, impliquant l'ISSEP, y compris centré sur les aspects cognitifs et psycho-sociaux *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*.

4.3.1.1. Traitement des poussées

Il est basé sur la méthylprednisolone IV : 20 mg/kg/jour, sans dépasser 1 g/jour, pendant 3 à 5 jours, avec les mesures préventives associées *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*.

Un schéma dégressif oral est recommandé par l'experte devant la possibilité de diagnostics différentiels corticodépendants comme les maladies des spectres du MOGAD (et en attendant les résultats des sérologies) *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*.

4.3.1.2. Traitement immunomodulateur

L'experte rappelle les traitements disponibles et disposant d'une autorisation légale européenne et belge dans cette catégorie d'âge. Elle souligne la stratification en traitements de 1re ou 2e ligne, selon le niveau d'activité de la maladie. Elle mentionne des traitements disponibles chez les adultes qui ne sont actuellement pas autorisés dans les formes pédiatriques, en attente d'évaluation par des RCT, ou pour lesquels il n'y a pas de données disponibles (voir point 4.2.2.3.2. du texte de l'expert della Faille).

Le jury recommande de suivre les mêmes modalités de surveillance des effets secondaires, et de dépistage des complications que chez les adultes, et de respecter le calendrier vaccinal chez les PaSEP pédiatriques, avec concertation entre neurologue, neuropédiatre et médecin généraliste, et implication active des parents *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*.

4.3.2. Principes généraux de prise en charge de la SEP chez les personnes ayant un désir actif d'avoir des enfants

4.3.2.1. Considérations générales sur la grossesse

Le jury conclut que :

- la grossesse n'est pas contre-indiquée chez les PaSEP,
- la question de la grossesse doit être abordée précocement chez les patientes, et du moins avant d'opter pour un traitement immunomodulateur,
- toute PaSEP ayant un projet de grossesse doit bénéficier d'une consultation avec un soignant expérimenté afin d'aborder les différents sujets : absence d'impact de la SEP sur la fertilité, risque héréditaire de la SEP, impact de la grossesse sur les poussées et le handicap, supplémentation et gestion des traitements, vaccinations, …,
- la grossesse doit être planifiée après une phase de stabilisation de la maladie, au minimum 12 mois avant la grossesse,
- la grossesse n'augmente pas le risque de poussée ou de progression de la maladie : elle entraîne un déplacement du risque de poussées vers la période du post partum,
- le suivi de la grossesse chez une PaSEP peut impliquer des médecins multidisciplinaires selon le degré de handicap lié à la SEP avant la conception,
- le suivi gynéco-obstétrical ne doit pas être différent de la population générale en raison de la SEP, de même que les modalités d'accouchement (induction du travail, péridurale, césarienne, rééducation périnéale…),
- les stratégies de vaccination et de supplémentation vitaminique spécifiques à la grossesse suivent les recommandations de la population générale,
- il n'y a pas de contre-indication à un traitement de fertilité (quel qu'il soit) en raison de la SEP, mais nécessité de stabiliser la maladie. En raison du risque de poussées après la procédure, il est recommandé de continuer un traitement de fond (selon les données spécifiques à la molécule) pendant le début de la grossesse,
- une consultation neurologique au moins 1 fois pendant la grossesse est recommandée,
- une IRM de routine n'est pas recommandée, mais si nécessaire, peut être pratiquée, avec injection de gadolinium au besoin (pas de produits de contrastes de type linéaire).

(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)

4.3.2.2. Gestion des traitements spécifiques à la SEP avant et pendant la grossesse

Selon la discussion spécifique avec la patiente au vu de l'activité de sa maladie, et selon les données légales des RCP, et les recommandations actualisées des experts, l'indication à poursuivre ou arrêter le DMT doit être anticipée et discutée avec le neurologue. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

À l'heure actuelle, le tériflunomide et les modulateurs S1P, ainsi que les immunosuppresseurs (alemtuzumab et cladribine) obéissent spécifiquement à des contraintes de contraception efficace pendant des durées légales, afin d'éviter l'exposition du fœtus in utéro. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Bien que la revue de la littérature ne le mentionne pas, l'experte indique que chez les hommes, les immunosuppresseurs, tels que la cladribine, imposent une période de contraception efficace dans les suites de l'exposition au traitement. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

L'arrêt de certains de ces médicaments (natalizumab, modulateurs S1P…) expose à un risque de rebond, nécessitant d'anticiper la période de conception et de discuter des alternatives avec la patiente. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

En cas de poussée, les corticoïdes peuvent être administrés mais le risque de complications fœtales doit être pris en compte, et l'indication discutée selon la sévérité de la poussée, en particulier lors du 1er trimestre. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

4.3.2.3. Allaitement

Le jury rejoint l'avis de l'experte et les guidelines sur l'importance d'encourager l'allaitement maternel chez toutes les PaSEP le désirant, et de discuter de la pertinence de la reprise d'un DMT compatible avec l'allaitement selon l'activité inflammatoire et le désir de la patiente. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Si pas de nécessité de DMT, un allaitement maternel exclusif doit être encouragé. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*.

Sinon, les guidelines recommandent des schémas de reprise de DMT adaptés qui doivent être discutés avec le neurologue traitant. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

En cas de poussée, les corticoïdes à forte dose peuvent être administrés chez la femme allaitante. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)* Les recommandations françaises spécifient d'observer un délai de 4 heures entre la prise de corticoïdes et l'allaitement. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

4.3.2.4. Vaccinations

Cf. recommandations de la population générale.

4.3.3. Considérations concernant les personnes âgées atteintes de SEP et les PaSEP avec comorbidités cardiovasculaires

- Le diagnostic de SEP est posé après l'âge de 50 ans dans 5 à 12 % des cas (Mouresan 2024). Dans ce cas, le jury recommande la vigilance lors de la mise au point par rapport aux diagnostics différentiels, en particulier chez les patients avec des facteurs de risque cardiovasculaire. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

  De même, chez ces patients, l'âge ne doit pas être un frein à initier un DMT mais doit inciter à la vigilance pour monitorer la tolérance et les effets indésirables. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

- La prévalence des comorbidités, notamment cardiovasculaires, augmente avec l'âge, y compris chez les PaSEP. Le médecin généraliste joue un rôle important dans le dépistage de ces comorbidités. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

  La prise en charge de ces comorbidités (HTA, diabète, obésité, dyslipidémie…) est primordiale en termes de santé publique mais plus spécifiquement dans la SEP car elles majorent l'activité inflammatoire et le risque de progression du handicap physique et cognitif. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

  Ces comorbidités nécessitent une vigilance accrue dans le suivi des effets indésirables de certains DMT. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

- Le jury retient le risque de complications liées à la poursuite des traitements DMT dans le cadre de l'immunosénescence liée au vieillissement. Néanmoins, bien que la discussion sur l'arrêt de ces médicaments semble justifiée chez les PaSEP vieillissants, il n'existe pas de critères consensuels d'âge ou de durée d'absence d'activité inflammatoire permettant de juger du moment opportun de l'arrêt *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*. Ce moment doit être discuté au cas par cas par le médecin spécialiste en concertation avec le médecin généraliste.

  Tout arrêt doit justifier d'une surveillance étroite afin de vérifier l'absence de reprise de l'activité de la maladie. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

- Chez le PaSEP vieillissant, le jury recommande que les programmes de réadaptation soient adaptés à ses besoins, privilégiant la prévention de chutes, la prise en charge cognitive et émotionnelle, le maintien de l'autonomie et la participation sociale. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

4.3.4. Considérations relatives à l'emploi et à l'invalidité

Le jury recommande de prendre en charge la problématique du travail chez les PaSEP, en tenant compte selon les cas, des difficultés de mobilité, cognitives ou liées à la fatigue.

Cette prise en charge nécessite une interaction multidisciplinaire précoce, impliquant, selon les cas, le médecin généraliste, le médecin du travail et les professionnels intervenant dans le champ de la santé au travail, l'assistant social, le médecin de MPR, l'ergothérapeute, le médecin-conseil et les acteurs des mutualités et des dispositifs de soutien au maintien et à la réintégration professionnelle, …, avec pour

objectif central le maintien du patient dans l'emploi par des adaptations appropriées des conditions de travail. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Partie 5. Importance de l'approche non médicamenteuse

Questions pour le jury :

Approches non médicamenteuses

- Quelle est l'importance des mesures relatives au mode de vie dans le traitement de la SEP ?
- Quel est le rôle de l'exercice et du sport dans le traitement de la SEP ?
- Quel est le rôle de la réadaptation dans le traitement de la SEP, y compris le rôle du kinésithérapeute et du médecin spécialiste en médecine physique et en réadaptation ?

5.1. Que dit l'étude de la littérature ? *(voir également la vidéo)*

5.1.1. Summary and comparisons of recommendations from guidelines

5.1.1.1. The Role of Lifestyle, Exercise, and Rehabilitation in MS Care

5.1.1.1.1. Exercise

All three guidelines (Dutch FMS 2023, German AWMF 2024 and NICE 2022) encourage regular exercise for people with MS, underlining its beneficial effects on health and disease management.

Dutch FMS 2023

Recommendation 1
Ask regularly during consultations about physical activity, the patient's motivation to be active, and any barriers they may face.
Explain the positive effects of physical activity on health.
Encourage the patient to start or continue engaging in physical activity.

Recommendation 2
Consider referring patients with MS who are unable to maintain an active lifestyle independently for support in starting and maintaining a physical activity program.
Inform the patient that:

- exercise does not negatively affect the progression of MS;
- physical activity can temporarily worsen existing symptoms, which may increase the risk of injury or falling;
- continued physical activity is necessary to maintain its positive effects.

Evaluate the patient's approach to physical activity and discuss the importance of performing it in a responsible and safe manner. Ensure that physical activity becomes a sustained part of the patient's routine.

German AWMF 2024

Recommendation C1 (strong consensus): From the time of diagnosis, every PwMS should be informed about the benefits of strength and endurance training as well as current recommendations for physical activity. Up to EDSS 7.0, the WHO recommends a minimum of 75 minutes of intensive or 150 minutes of moderate endurance training per week. Ideally, fitness status should be assessed regularly. The level of physical activity should be regularly assessed to provide motivational support.

NICE 2022

Recommendation. Help the PwMS continue to exercise, for example, by referring them to a physiotherapist with expertise in MS or to exercise referral schemes.
Encourage people with MS to exercise. Advise them that regular exercise may have beneficial effects on their MS and does not have any harmful effects on their MS.

5.1.1.1.2. Nutrition

All three guidelines recognize the relevance of a balanced diet for general health, though their emphasis varies: the Dutch FMS 2023 and German AWMF 2024 explicitly promote healthy eating, while NICE 2022 supports this only indirectly by advising against ineffective dietary treatments. Each guideline recommends some form of vitamin D assessment or intervention, though with differing aims and thresholds. The importance of patient education and referral is acknowledged (Dutch FMS 2023, German AWMF 2024). Finally, the guidelines advise caution regarding unproven dietary approaches, such as the Wahls and Jelinek diets (Dutch FMS 2023) or omega-3/omega-6 supplementation (NICE 2022).

Dutch FMS 2023

Recommendation
Advise the patient to follow the guidelines for healthy eating. Refer them to the following webpage: https://www.voedingscentrum.nl/nl/gezond-eten-met-de-schijf-van-vijf.aspx

Vitamin D

Check the patient's vitamin D status at the start of treatment or guidance. Supplement with vitamin D3 (5600 IU/week) if the vitamin D level is below 75 nmol/L. Reassess the status after 3 to 6 months. Increase the dose to 2000–4000 IU/day if levels remain insufficient.

Discuss the negative consequences of vitamin D deficiency.

Wahls and Jelinek
If the patient expresses interest in following the Wahls or Jelinek diets (or other diets), discuss the potential adverse effects. Consider referring the patient to a dietitian.

German AWMF 2024

Recommendation C2 (strong consensus): MS patients should be advised to follow a balanced diet according to current nutritional standards and a diet that is preventively effective in terms of cardiovascular health. This diet should be based on the current food-related recommendations of the German Nutrition Society (DGE). Nutritional counseling should be prescribed if necessary to support the change of unhealthy eating habits.

Recommendation C3 (strong consensus): MS patients should be informed about the negative impact of overweight, obesity, and cardiovascular risks. Patients should be informed about the options for treating obesity.

Recommendation C4 (strong consensus): Vitamin D levels should be checked in patients with multiple sclerosis. If a deficiency exists, it should be corrected, ideally through daily or weekly drug supplementation.

Recommendation C5 (strong consensus): Even in patients with multiple sclerosis and vitamin D levels within the normal range, further vitamin D supplementation to the high-normal range of 50-125 nmol/L can be considered. In this case, the patient should be informed that a positive effect of this treatment has not been proven. Long-term daily intake via supplements should not exceed 4,000 IU (< 100 µg).

Recommendation C6 (strong consensus): Ultra-high-dose vitamin D therapies should not be administered, as a health risk cannot be ruled out.

NICE 2022

Recommendation. Do not offer vitamin D solely for the purpose of treating MS.

Recommendation. Do not offer omega-3 or omega-6 fatty acid compounds to treat MS. Explain that there is no evidence that they affect relapse frequency or progression of MS.

5.1.1.1.3. Other lifestyle factors

Other lifestyle factors than exercise and nutrition are mentioned here. Both German AWMF 2024 and NICE 2022 address smoking as a significant, modifiable risk factor in MS. Beyond smoking, the German AWMF 2024 also includes two additional lifestyle considerations: bone health and osteoporosis, and stress and psychological well-being.

German AWMF 2024

Recommendation C7 (consensus): In MS patients, bone density measurements should be performed from menopause onwards in women and from age 50 onwards in men for the early detection of osteoporosis, especially in cases of longer disease duration, higher EDSS, and a lifetime dose of steroid equivalents of > 15g. Depending on the findings, osteological consultation, lifestyle modification, and drug therapy should then be initiated.

Recommendation C8 (Consensus): The importance of stress factors should be repeatedly addressed with people with MS, and access to individually tailored counseling and therapy services should be provided.

Recommendation C9 (strong consensus): MS patients should be informed about the negative impact of smoking and passive smoking. Patients should also be informed about specific options (e.g., "smoke-free" from the Federal Center for Health Education, including web-based group training) and approved digital health apps (e.g., "Non-Smoker Heroes") for smoking cessation.

NICE 2022

Recommendation. Advise people with MS not to smoke and explain that it will increase the progression of disability. (See NICE's guideline on tobacco: preventing uptake, promoting quitting and treating dependence.)

5.1.1.1.4. Rehabilitation

As part of the broader non-pharmacological approach to MS, the Dutch FMS 2023 guideline presents rehabilitation as a goal-oriented, multidisciplinary process tailored to the individual's functional limitations, personal goals, and life context. Rehabilitation should be considered when people with MS experience limitations in activity or participation, with the scope of care adapted to the complexity of these limitations and the patient's social situation and preferences. Coordination across disciplines—such as physiotherapy, occupational therapy, and rehabilitation medicine—is recommended. The guideline addresses rehabilitation targets including fatigue, physical fitness, gait disturbances, and arm and hand function.

Participation restrictions - Recommendation

Multidisciplinary rehabilitation is recommended for people with MS who experience difficulties with activities and participation. Treatment goals should preferably be coordinated among the different professionals involved.

The scope and complexity of the activity and participation limitations—as well as the patient's social situation, preferences, and personal goals—determine the appropriate setting and intensity of the rehabilitation program.

In cases of limited mobility, exercise therapy is preferably provided under the supervision of a physiotherapist.

Fatigue - Recommendation

Determine whether the fatigue in MS is primary or secondary.

Discuss with the patient the use of cognitive behavioral therapy or physical training as treatment options for MS-related fatigue. Inform the patient about the content and demands of the proposed interventions. Evaluate the effectiveness of the chosen treatment after 3 to 4 months.

During and after completion of the selected intervention, pay attention to maintaining its effects in the long term.

Do not use dietary interventions, energy management strategies, or multidisciplinary rehabilitation to treat MS-related fatigue. Consider applying energy management principles only if the patient specifically asks for guidance on how to distribute activities throughout the day.

Treatment of Physical Fitness – Recommendation

It is recommended that patients with MS, within their physical capabilities, strive to maintain good physical fitness due to its positive effects on overall health.

Patients with limited physical capacity should be supported in finding (adapted) opportunities for physical activity. Such options are available for a large proportion of people with MS.

Physical activity is also recommended as a tool to achieve disease-related goals, such as reducing spasticity, re-establishing physical boundaries and body awareness, alleviating perceived fatigue, and enhancing self-confidence.

When developing a physical activity program, the following factors should be considered: gradual progression, avoiding peak exertion, alternating between periods of effort and rest, and managing heat intolerance by ensuring body heat can dissipate and the environment is not too warm. It is likely that people with MS benefit more from frequent, shorter bouts of activity rather than one longer session at submaximal intensity.

If the person does not experience any issues during physical activity, regular evaluation is not immediately necessary. However, if problems do arise, the frequency of evaluations should be increased.

Gait disturbances

Recommendation 1
Regular exercise programs as an intervention to reduce gait problems can be safely prescribed following proper information and instruction.

Inform the patient about the possibility of temporary worsening of pre-existing symptoms and how to manage them.

Inform the patient that reduced muscle strength or impaired sensation may affect stability and thus the safety of training.

Encourage continuation of healthy physical activity after completion of rehabilitation. See the module Leefstijl - Beweging.

Recommendation 2
Consider treating **gait impairments** with progressive strength training and/or combined exercise interventions.

Consider improving **walking speed** through strength training or whole-body vibration.

Consider improving **reduced functional exercise capacity** with ergometer training and Pilates.

Consider improving **balance** with balance training, strength training, hippotherapy, or Pilates.

Treatment of dysarthria

The recommendation advises involving physiotherapists and occupational therapists as needed to support the patient in a multidisciplinary treatment plan.

Arm and hand function

Recommendation 1
Preferably refer patients with MS who have arm and hand complaints to a therapist (occupational therapist and/or physiotherapist), and/or a physician (rehabilitation specialist, geriatric specialist, and/or neurologist) who is familiar with central neurological disorders and preferably knowledgeable about treatment options for arm/hand problems in patients with MS.

Consider collaborating with specialized MS centers or MS networks where MS-specific expertise is not available.

Recommendation 2
Perform diagnostics to determine the following aspects:
- The neurological impairments (motor, sensory, coordination);
- The impact of these impairments on daily life (functioning, participation);
- Secondary consequences (e.g., disuse, deconditioning, contracture formation) of MS.

Based on the findings, initiate treatment:
- Physical sensorimotor training and/or training focused on the functional use of the arm/hand in daily activities, for example to address disuse and deconditioning;
- Prevention, for example regarding contracture formation and preservation of function;
- Compensation for experienced hand function problems, such as enabling activities that cannot be trained.

Recommendation 3
Aim for a tailored progressive program with a high dosage (duration, frequency, sessions, intensity [number of repetitions]) to build function or, where not possible, maintain function.

Consider offering arm exercises multiple times per week, provided the patient can tolerate the dosage.

5.2. Avis de l'expert (Van Asch 2025) *(**traduction** : texte original voir Brochure orateurs) (voir également la vidéo)*

5.2.1. Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie chronique, inflammatoire, démyélinisante et neurodégénérative qui touche le système nerveux central. La SEP résulte probablement d'une interaction entre une prédisposition génétique, le mode de vie et des facteurs de risque environnementaux. (Olsson 2017)

Le traitement non pharmacologique de la SEP englobe un large spectre de stratégies thérapeutiques axées sur la réadaptation, les approches comportementales, psychosociales, technologiques et centrées sur le mode de vie, visant à optimiser la maîtrise des symptômes, la capacité fonctionnelle et la qualité de vie. Ces interventions comprennent la thérapie par l'exercice structuré et la physiothérapie, l'ergothérapie et la logopédie, la réadaptation cognitive, les thérapies psychologiques (telles que la thérapie cognitivo-comportementale et la pleine conscience), des programmes de gestion de la fatigue et de la douleur, des interventions sur le régime alimentaire et le sommeil, les thérapies assistées par la technologie et l'éducation des patients. Bien que les traitements modificateurs de la maladie (DMT) soient principalement axés sur les processus inflammatoires et neurodégénératifs de la SEP, les traitements non pharmacologiques viennent compléter ceux-ci en s'attaquant aux symptômes résiduels, en favorisant la neuroplasticité, en réduisant les déficiences et en aidant le patient à s'autogérer et à participer à la vie quotidienne. (Gravesteijn 2021, Motl 2019, Feys 2019)

5.2.2. Quelle est l'importance des mesures en matière de mode de vie dans la SEP ?

Ces dernières années, les preuves s'accumulent indiquant que les facteurs liés au mode de vie, tels que le tabagisme, l'alimentation, l'exercice physique et la santé psychosociale, jouent un rôle complémentaire important dans le traitement et le pronostic de la SEP. Les mesures en matière de mode de vie peuvent non seulement contribuer à améliorer la qualité de vie et à soulager les symptômes, mais peut-être aussi à freiner la progression de la maladie.

5.2.2.1. Tabagisme et SEP

Le tabagisme est l'un des facteurs de risque les plus solidement étayés de la SEP. Une relation négative manifeste existe, tant pour l'apparition de la maladie que pour sa progression. Les fumeurs connaissent une évolution plus rapide de l'invalidité, une activité d'IRM accrue et une mortalité plus élevée. Des études démontrent en outre qu'arrêter de fumer peut influencer favorablement l'évolution de la maladie, de sorte que les interventions de sevrage tabagique doivent être un élément essentiel des soins de la SEP. (Wu 2023, Polick 2025)

5.2.2.2. Thérapie par l'exercice et activité physique

L'exercice physique a fait l'objet d'études approfondies et est associé avec consistance à des améliorations de la mobilité, de l'endurance, de la fatigue et de la santé mentale en cas de SEP. Des méta-analyses récentes montrent qu'une activité physique régulière, qu'il s'agisse d'exercices de renforcement musculaire ou d'exercices aérobies, est sans danger et entraîne une amélioration clinique significative. (Du 2024) Ce point est abordé plus en détail dans la question 2 du jury.

5.2.2.3. Alimentation et poids

Plusieurs études ont révélé que l'adoption d'un régime alimentaire plus sain (davantage de légumes, de fruits et de produits à base de céréales complètes, moins de sucre et de viande rouge) s'accompagne d'une atténuation des symptômes de la SEP, dont moins de déficiences physiques, moins de fatigue, moins de symptômes dépressifs et une meilleure qualité de vie (Snetselaar 2023, Loonstra 2023). La vitamine D a fait l'objet d'intenses recherches en relation avec la SEP. Des études observationnelles montrent que des niveaux sériques faibles sont associés à un risque accru d'activité de la maladie. Toutefois, des essais randomisés récents n'ont pas fourni de preuves convaincantes que des doses élevées de vitamine D, en plus des DMT, réduisent de manière significative l'activité inflammatoire. Ceci implique qu'une supplémentation est utile en cas de carence, mais pas en tant que stratégie indépendante de modification de la maladie. (Cassard 2023) Des interventions alimentaires personnalisées, adaptées au stade de la maladie et aux comorbidités, pourraient améliorer le traitement de la SEP. Bien que l'alimentation en soi ne puisse pas remplacer les thérapies conventionnelles, l'intégration de stratégies nutritionnelles fondées sur des données probantes dans un plan de traitement approfondi peut améliorer les résultats à long terme et la qualité de vie des patients. (Koukach 2025)

5.2.2.4. Facteurs psychosociaux

La qualité du sommeil, le stress et la santé psychologique sont des déterminants importants du bien-être et du fonctionnement. Des interventions telles que la pleine conscience, la thérapie cognitivo-comportementale et la gestion du stress ont des effets bénéfiques sur la fatigue et l'humeur. (Feinstein 2022) Un dépistage structurel et l'intégration de soins psychologiques sont de plus en plus considérés comme un élément essentiel du traitement de la SEP. D'innombrables études révèlent que les problèmes de sommeil sont fortement associés à la fatigue, la douleur et la dépression et contribuent souvent à une invalidité. (Kołtuniuk 2022)

5.2.2.5. Recommandations

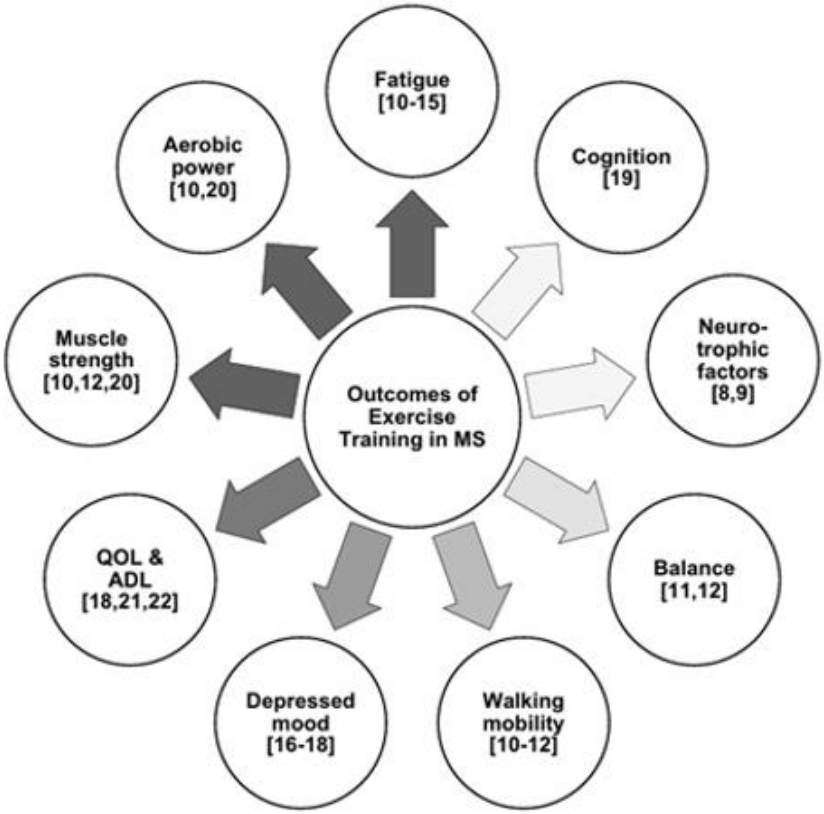
Les mesures en matière de mode de vie constituent un complément précieux au traitement pharmacologique et à la réadaptation dans la SEP. L'arrêt du tabac, l'exercice physique régulier, une alimentation saine, l'optimisation de la vitamine D, la maîtrise du poids et l'attention portée à la santé mentale contribuent à de meilleurs résultats, améliorent la qualité de vie et favorisent l'autogestion. Des études récentes montrent qu'une approche combinée intégrant exercice physique, alimentation, gestion du stress et compléments alimentaires peut être particulièrement efficace. Une étude longitudinale a démontré qu'un programme agissant sur le mode de vie dans des domaines multiples permettait d'améliorer la qualité de vie et les résultats fonctionnels à long terme. (Nauta 2025) Les programmes multi-domaines sont prometteurs et méritent d'être davantage mis en œuvre et étudiés plus en détail. Pour la pratique clinique, cela signifie que le mode de vie doit de façon standard faire l'objet d'une discussion et d'un soutien au sein d'une équipe multidisciplinaire SEP. En outre, il est

nécessaire d'assurer un accès en temps opportun à un accompagnement psychologique dans la 1re ligne de soins.

5.2.3. Quel rôle jouent l'exercice physique et le sport dans le traitement de la SEP ?

Le rôle de l'exercice physique et du sport en cas de SEP a fortement évolué au cours des deux dernières décennies. Autrefois, l'exercice physique était déconseillé aux PaSEP et il leur était recommandé de se reposer beaucoup. Des revues systématiques de la littérature et des méta-analyses récentes montrent de façon consistante que la thérapie par l'exercice en cas de SEP entraîne des améliorations significatives de la capacité physique, et notamment de la capacité de marche, de l'endurance, de l'équilibre et de la force musculaire. En outre, des effets positifs ont été rapportés sur la fatigue, l'humeur et la qualité de vie. (Du 2024)

Figure 5. Résume des données probantes actuelles pour les effets multidimensionnels de l'exercice physique en cas de SEP



Arrow shading indicates the extent and strength of evidence, where *darker arrows* indicate more robust evidence and larger effect magnitudes based on meta-analyses

Le sport en cas de SEP est sûr, ne s'accompagne pas d'un risque accru de poussées et la probabilité d'effets indésirables n'est pas plus élevée que dans la population en bonne santé. (Learmonth 2021)

Sur la base d'un examen systématique des preuves issues d'études pré-post et d'essais contrôlés randomisés (RCT), les guides de pratique pour le sport en cas de SEP préconisent systématiquement 2 à 3 jours par semaine d'exercice aérobie (10 à 30 minutes à intensité modérée) et 2 à 3 jours par semaine de renforcement musculaire (1 à 3 séries de 8 à 15 répétitions au maximum). (Kim 2019)

Sur la base de données probantes et d'avis d'experts, les recommandations suivantes peuvent être formulées concernant le rôle de l'exercice et de l'activité physique en cas de SEP. Les dispensateurs de soins doivent croire aux avantages et à la sécurité de l'exercice physique et d'une activité physique axée sur le mode de vie et en faire la promotion pour chaque PaSEP. Une évaluation précoce est recommandée pour établir un plan individualisé d'exercice physique et/ou d'activité physique axée sur le mode de vie. En tenant compte des comorbidités et des fluctuations des symptômes, les dispensateurs de soins doivent encourager 150 minutes/semaine d'exercice physique et/ou 150 minutes/semaine d'activité physique axée sur le mode de vie. La progression vers ces objectifs doit être graduelle, en partant des possibilités, des préférences et de la sécurité de la personne. Lorsque le handicap s'aggrave et que l'exercice/l'activité physique devient un défi plus difficile à relever, la réorientation vers des spécialistes est essentielle afin de garantir des prescriptions sûres et appropriées. Lorsque la mobilité physique est très limitée, l'exercice doit être facilité par des thérapeutes qualifiés (Kalb 2020). La plupart des études RCT sur la thérapie par l'exercice ont été menées sur des PaSEP avec déficiences légères à modérées ou modérées (EDSS < 6), une forme de SEP rémittente-récurrente (RRMS) et un risque faible pour le commencement d'un entraînement physique. (Motl 2017)

Les principales barrières liées au patient et à l'environnement avec un niveau de preuve élevé quant à l'observance thérapeutique étaient la fatigue, des croyances erronées, le coût et le manque de temps. Beaucoup de PaSEP présentent une sensibilité à la chaleur, ce qui peut s'accompagner d'une augmentation temporaire de la fréquence des signes et symptômes cliniques. Bien qu'une activité physique puisse être bénéfique aux PaSEP, la charge thermique induite peut entraver la participation à un exercice physique et à d'autres activités quotidiennes. L'exercice et l'activité physique peuvent provoquer une intolérance à la chaleur et une sensibilité à la chaleur liée à l'effort (EIHS), susceptibles d'entraver la participation à un exercice physique et à d'autres activités quotidiennes. L'utilisation de mesures de refroidissement peut être utile en pareil cas. (Šilarová 2024)

En résumé, des preuves solides existent que l'exercice et l'activité physique/sportive jouent un rôle clé dans l'amélioration du fonctionnement, de la charge des symptômes et de la qualité de vie des PaSEP. Ceci souligne l'importance d'inclure systématiquement des conseils d'exercice physique et des programmes d'entraînement dans les soins courants de la SEP. L'individualisation reste toutefois le message.

5.2.4. Quel est le rôle de la réadaptation dans le traitement de la SEP, y compris celui du kinésithérapeute et du médecin spécialiste en médecine physique et en réadaptation ?

5.2.4.1. Rôle de la réadaptation dans le traitement de la SEP

Cochrane Rehabilitation définit la réadaptation comme une intervention complexe : « Dans le domaine des soins de santé, la réadaptation se définit comme un processus collaboratif multimodal, centré sur la personne, comprenant des interventions axées sur les capacités d'une personne (en agissant sur la structure corporelle, les fonctions et les activités/participations) et/ou sur des facteurs contextuels liés à la performance, dans le but d'optimiser le fonctionnement de personnes confrontées à des problèmes de santé qui connaissent ou sont susceptibles de connaître une déficience, ou de personnes porteuses d'un handicap ». Cette définition souligne que la réadaptation est généralement « multimodale », par référence aux différents éléments d'intervention dont la mise en œuvre doit être soigneusement coordonnée avec différents professionnels. (Negrini 2022)

Dans la SEP, une réadaptation multidisciplinaire, comme les DMT, est un élément essentiel du traitement en raison de la complexité de la maladie. Des interventions de réadaptation approfondies sont nécessaires pour améliorer le fonctionnement, l'activité et la participation des PaSEP. L'objectif de la réadaptation est de parvenir à l'autonomie la plus grande possible et à la meilleure qualité de vie (Quality of Life/QoL). (Momsen 2022) Un programme de réadaptation multidisciplinaire comprend des composantes physiques et cognitives qui, ensemble, constituent le noyau d'un programme de réadaptation multidisciplinaire lequel, selon la plupart des guides de pratique (NICE 2022, mises à jour Cochrane, …), est essentiel au traitement de la SEP. Idéalement, l'équipe multidisciplinaire sera composée d'un neurologue (spécialisé dans la SEP), d'un infirmier spécialisé dans la SEP (ISSEP), d'un médecin spécialiste en réadaptation, d'un kinésithérapeute, d'un ergothérapeute, d'un psychologue, d'un neuropsychologue, d'un logopède et d'un assistant social. Une récente étude de littérature souligne qu'une équipe multidisciplinaire, au sein de laquelle collaborent des neurologues, des praticiens de l'art infirmier, des kinésithérapeutes, des ergothérapeutes, des psychologues et d'autres spécialistes, permet d'obtenir de meilleurs résultats. (Savio 2025) L'identification précoce de déficiences potentielles est de la plus haute importance, car le diagnostic et le traitement précoces se sont avérés cruciaux pour réduire l'activité de la maladie et l'impact de la SEP. On constate des déficiences physiques et cognitives précoces dans la SEP (≤ 2 ans après le diagnostic). C'est pourquoi un dépistage et une concertation précoces avec une équipe multidisciplinaire sont recommandés. Cela souligne l'importance des initiatives préventives visant à préserver et/ou restaurer les réserves de capacités physiques et cognitives, dans la mesure du possible (« la fenêtre d'opportunité »). (Thrue 2021, Prouskas 2022)

En Belgique, il existe plusieurs structures (contextes de soins) où la réadaptation pour les PaSEP peut avoir lieu. Cela peut se faire dans des centres spécialisés, dans certains hôpitaux ainsi que dans la première ligne de soins. L'idéal serait que chaque PaSEP puisse faire l'objet d'un examen par une équipe multidisciplinaire en plus de sa visite de contrôle annuelle chez le neurologue afin de suivre son évolution. La continuité des soins s'en trouverait améliorée, ce qui finalement serait bénéfique à la PaSEP. Un élément important est que la communication entre l'équipe multidisciplinaire et la première ligne et réciproquement reste un point à améliorer. En ce domaine, un rôle clé pourrait être joué par l'ISSEP qui – s'il est disponible – remplit aussi ce rôle actuellement.

5.2.4.2. Le rôle du kinésithérapeute

Au sein de l'équipe de réadaptation, le kinésithérapeute fait partie de l'équipe multidisciplinaire. Le rôle du kinésithérapeute consiste ici à pratiquer des tests et à fixer des objectifs au niveau du fonctionnement, des activités et de la participation ; à composer, proposer et assurer le suivi de programmes d'exercices individualisés. Ceux-ci peuvent inclure un entraînement de renforcement musculaire, des exercices aérobies, de marche et de mobilité, d'équilibre et la gestion de la spasticité, etc. Pour ce qui est de l'approche thérapeutique, le rôle du kinésithérapeute dans la première ligne de soins ne diffère pas de celui qui vient d'être décrit. La grande différence se situe dans le contexte de la réadaptation. Dans un centre de réadaptation, il est possible de faire appel à une équipe multidisciplinaire complète. Idéalement, chaque PaSEP devrait être examinée chaque année par une équipe multidisciplinaire, à la suite de quoi les guides de pratique et les recommandations pour la poursuite du traitement dans la première ligne resteraient toujours adéquates et actualisées. Dans la première ligne de soins, les kinésithérapeutes travaillent soit seuls, soit dans des cabinets de kinésithérapie de groupe, soit dans des cabinets de groupe multidisciplinaires. Dans la première ligne, l'accès à la kinésithérapie pour les PaSEP est très aisé et largement accepté. La SEP figure à juste titre sur la liste E des pathologies lourdes de l'INAMI. Grâce à cela, un système de remboursement majoré existe pour les PaSEP disposant d'un accord pour une pathologie E[5]. Cet accord est valable pour 1 an

[5] Remarque du jury : En vertu de la législation en vigueur (voir A.R. du 23 mars 1982 : https://www.ejustice.just.fgov.be/eli/arrete/1982/03/23/1982000423/justel), le diagnostic seul ne suffit pas à accorder l'autorisation de kinésithérapie (liste E). Des conditions supplémentaires doivent être remplies pour cette autorisation.

au minimum et 3 ans au maximum, après quoi il peut être prolongé. L'accord du médecin-conseil des mutualités est octroyé sur la base d'un rapport, fondé sur les déficiences motrices/fonctionnelles, établi par le neurologue dans le cas d'une première demande et par le kinésithérapeute et/ou le médecin généraliste dans le cas d'une prolongation. (Site web INAMI) Le manque de précisions dans la demande et/ou la demande de prolongation est souvent source de frustration chez les PaSEP et les demandeurs. Avec les données probantes dont nous disposons actuellement, il est très certainement justifié d'accorder aux PaSEP, même avec des déficiences motrices/fonctionnelles légères, un accès très rapide à la kinésithérapie, dès après le diagnostic. En ce qui concerne la qualité du traitement de kinésithérapie selon les recommandations existantes fondées sur des preuves dans la première ligne de soins pour les PaSEP, il existe assurément une lacune à combler pour faciliter et améliorer la mise en œuvre des connaissances générales de base.

5.2.4.3. Le rôle du médecin spécialiste en médecine physique et réadaptation

Le médecin spécialiste en médecine physique et réadaptation (MPR) est le metteur en scène du trajet de réadaptation dans la SEP. Il/elle coordonne l'équipe multidisciplinaire, définit des objectifs avec la PaSEP (et ses proches), et organise les interventions cliniques, polycliniques et de réadaptation. Cette tâche fondamentale s'inscrit dans le cadre des guides de pratique récents et des études systématiques qui sous-tendent les soins en équipe multidisciplinaire et la réadaptation dans la sclérose en plaques. L'importance d'un traitement précoce, sachant que les problèmes physiques et cognitifs peuvent se manifester dès le début, pourrait certainement justifier l'établissement d'une évaluation de base en équipe multidisciplinaire au niveau du fonctionnement, dès le moment où le diagnostic est posé. La gestion de la spasticité, la détermination et l'évaluation d'orthèses/aides à la mobilité et de thérapies assistées par la technologie, en étroite coordination avec le physiothérapeute/ergothérapeute, ainsi que l'articulation avec des mesures objectives de résultats et des objectifs de participation, font partie des missions du MPR. En concertation avec l'ISSEP, il assure des transitions harmonieuses entre l'hôpital, le centre de réadaptation, la première ligne et le domicile. Le MPR est garant d'un trajet de réadaptation coordonné, axé sur des objectifs et continu qui, en complément aux DMT, contribue manifestement au fonctionnement, à la participation et à la qualité de vie.

5.2.5. Réflexions générales

La mise en œuvre de mesures relatives au mode de vie renforce l'autocontrôle et favorise l'autogestion de leur maladie par les PaSEP.

Les médecins généralistes sont bien placés pour soutenir l'instauration et le maintien de mesures en matière de mode de vie chez les PaSEP, en complément des soins neurologiques spécialisés. La relation à long terme entre patient et dispensateur de soins dans la première ligne favorise la confiance, ce qui facilite l'acceptation d'avis.

Un accès en temps opportun à un accompagnement psychologique dans la première ligne de soins est nécessaire.

L'ISSEP, qui remplit un rôle de coordination, d'accompagnement et d'éducation au sein de l'équipe multidisciplinaire et qui est souvent le premier point de contact pour les PaSEP et les acteurs de la santé, est la personne idéale pour améliorer la communication entre tous et ainsi jouer un rôle central dans le traitement des PaSEP.

5.3. Conclusion du jury

5.3.1. Quelle est l'importance des mesures relatives au mode de vie dans le traitement de la SEP ?

Nous répartissons les mesures relatives au mode de vie en plusieurs parties. Une approche holistique est recommandée pour chacune d'entre elles :

Tabagisme

L'arrêt du tabagisme est fortement recommandé. Le tabagisme augmente considérablement le risque de développer une SEP et d'accélérer l'évolution de la maladie. Les fumeurs, actifs mais également passifs, ont un risque d'invalidité plus précoce, d'activité IRM plus importante, et de mortalité augmentée. Il convient d'informer les PaSEP que l'arrêt du tabagisme permet d'influencer favorablement l'évolution de la maladie. Les interventions en matière de sevrage tabagique représentent une action essentielle, notamment en raison du rôle que peuvent jouer tous les dispensateurs de soins. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Alimentation et vitamine D

Il est fortement recommandé de maintenir les taux de vitamine D à niveau (entre 50 et 70 nmol/L). Pour ce faire, il est recommandé d'administrer 5.600 UI/semaine et de contrôler ce taux tous les 3 à 6 mois.[6] *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation faible)* La vitamine D ne remplace pas le traitement médicamenteux de la SEP. Une carence en vitamine D a un impact négatif. *(Avis d'expert/expert opinion)* Il faut être attentif à l'ostéoporose dès l'âge de 50 ans, tant chez les hommes que chez les femmes. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Il n'existe aucune preuve de l'effet de la prise d'acides gras oméga-3 ou oméga-6. *(Avis d'expert/expert opinion)*
Il est fortement recommandé d'observer un régime alimentaire sain et équilibré. Cela permet de réduire les handicaps physiques, la fatigue, les symptômes dépressifs et d'améliorer la qualité de vie. L'aide d'un diététicien peut être sollicitée à cet effet. Il est déconseillé de suivre les régimes de Wahls et Jelinek en raison de leurs effets potentiellement négatifs. *(Avis d'expert/expert opinion)*

Le surpoids et l'insuffisance pondérale peuvent tous deux avoir des effets négatifs sur l'évolution de la maladie. Il est fortement recommandé d'informer les PaSEP des conséquences de l'excès de poids, de l'obésité et des maladies cardiovasculaires. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Facteurs psychosociaux (santé mentale/stress)

Le stress chronique est un facteur déterminant important du bien-être et du fonctionnement et a un impact sur l'évolution de la maladie. Il est fortement recommandé de proposer une aide psychologique dès le diagnostic. Un psychologue de première ligne pourrait jouer un rôle important à cet égard. Une attention particulière peut être accordée à la qualité du sommeil, car les troubles du sommeil sont étroitement liés à la fatigue, à la douleur, à la dépression et contribuent à l'invalidité. Les thérapies possibles peuvent inclure la pleine conscience, la thérapie cognitivo-comportementale et la gestion du stress. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

[6] À l'heure actuelle, le dosage de la vitamine D n'est remboursable qu'une fois par an, sauf dans certains cas spécifiques où elle peut être remboursée trois fois par an. La SEP ne figure pas dans cette liste : Dosage de la vitamine D : conditions de remboursement | INAMI

5.3.2. Quel est le rôle de l'exercice et du sport dans le traitement de la SEP ?

L'activité physique est fortement recommandée. Des méta-analyses récentes montrent que l'activité physique régulière, qu'il s'agisse de musculation ou d'entraînement aérobie, est sans danger et entraîne des bénéfices cliniques significatifs. Elle améliore la mobilité, réduit la fatigue et favorise la santé mentale. Les améliorations physiques significatives se traduisent par une amélioration de la marche et de l'endurance, de l'équilibre et de la force musculaire. *(GRADE A, recommandation forte)*

Il est fortement recommandé de pratiquer une activité physique pendant 150 minutes par semaine, quel que soit le score EDSS. La réalisation de cet objectif doit être progressive, en fonction des possibilités, des préférences et de la sécurité de la personne. Un entraînement aérobie d'intensité modérée (10 à 30 minutes) 2 à 3 jours par semaine et une musculation 2 à 3 jours par semaine (de 1 à 3 séries de 8 à 15 répétitions) sont fortement recommandés. *(GRADE A, recommandation forte)*

L'hippothérapie, l'hydrothérapie, le pilates, le yoga, les exercices d'équilibre, etc., pourraient constituer des thérapies complémentaires. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Dès le diagnostic, les patients doivent être informés et motivés à être physiquement actifs, en leur expliquant les effets positifs de l'activité physique. *(GRADE A, recommandation forte)*

Si nécessaire, les PaSEP doivent être orientées vers un dispensateur de soins spécialisé : kinésithérapeute, médecin spécialiste en MPR, ergothérapeute, etc. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

L'éducation et la motivation constituent une partie importante du traitement de la SEP. Il convient d'informer les patients du fait que bouger est justifié et sans danger. Une aggravation temporaire des symptômes existants est éventuellement possible, mais l'activité physique fait bel et bien partie de leur vie dès le diagnostic. Au cours de sa maladie, le patient peut être confronté à des obstacles personnels (attentes élevées, convictions erronées, temps et autonomie), à des facteurs environnementaux (coût, transport et emplacement) et à des facteurs liés à la santé (fatigue, douleur, symptômes et sensibilité à la chaleur) *(Avis d'expert/expert opinion).*

5.3.3. Quel est le rôle de la réadaptation dans le traitement de la SEP, y compris le rôle du kinésithérapeute et du médecin spécialiste en médecine physique et en réadaptation ?

Rôle de l'équipe multidisciplinaire (EMD)

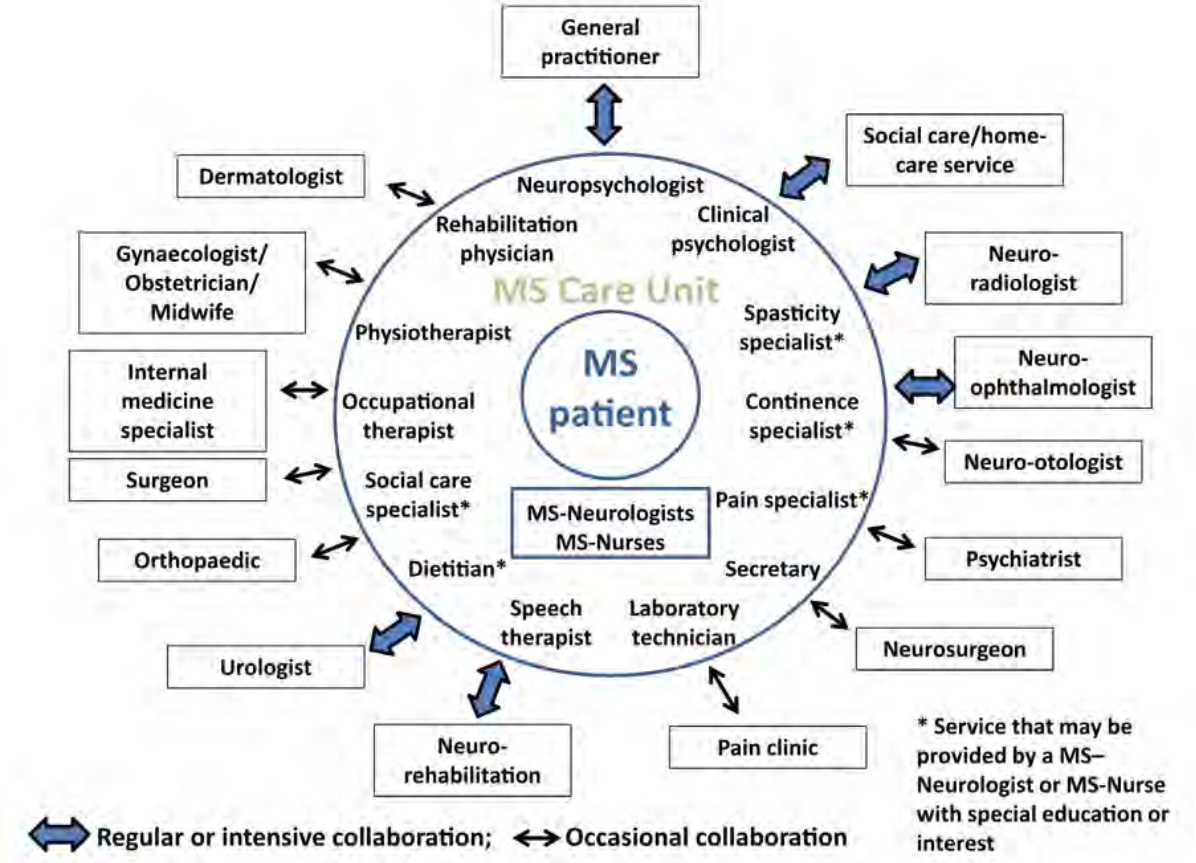
Il est fortement recommandé d'être précocement entouré(e) par une EMD. Une équipe multidisciplinaire composée de neurologues, de médecins généralistes, de médecins spécialistes en MPR, d'ISSEP, de kinésithérapeutes, d'ergothérapeutes, de psychologues, de pharmaciens et d'autres spécialistes travaillant ensemble permet d'obtenir de meilleurs résultats (voir l'illustration ci-dessous : L'équipe multidisciplinaire). *(GRADE A, recommandation forte)*

Il est important, à titre préventif, de préserver et/ou de rétablir les capacités physiques et cognitives afin de réduire l'activité de la maladie et l'impact de la SEP.

La réadaptation est une intervention multidisciplinaire complexe qui doit être centrée sur la personne. Un dépistage précoce et une concertation avec l'EMD sont recommandés. Cela peut se faire dans des centres spécialisés, dans certains hôpitaux, ainsi qu'en première ligne. Idéalement, chaque PaSEP devrait passer un examen annuel chez le neurologue et faire l'objet d'un dépistage EMD afin de suivre l'évolution de la maladie. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Le jury constate que le pharmacien, qui a clairement aussi un rôle à jouer dans l'EMD, n'apparaît pas dans la figure 6.

Figure 6. L'équipe multidisciplinaire (EMD) (Présentation Cambron 2025) (voir également la vidéo)



Source : Soelberg Sørensen 2019.

Le rôle du kinésithérapeute

Il est fortement recommandé de tester les personnes à un stade précoce, de fixer des objectifs et d'élaborer un programme d'exercices individuel selon le modèle CIF. Le rôle du coach est essentiel à cet égard. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Le rôle du médecin spécialiste en médecine physique et réadaptation

Le médecin spécialiste en médecine physique et réadaptation dirige le trajet de revalidation dans le cadre de la SEP et coordonne l'EMD. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

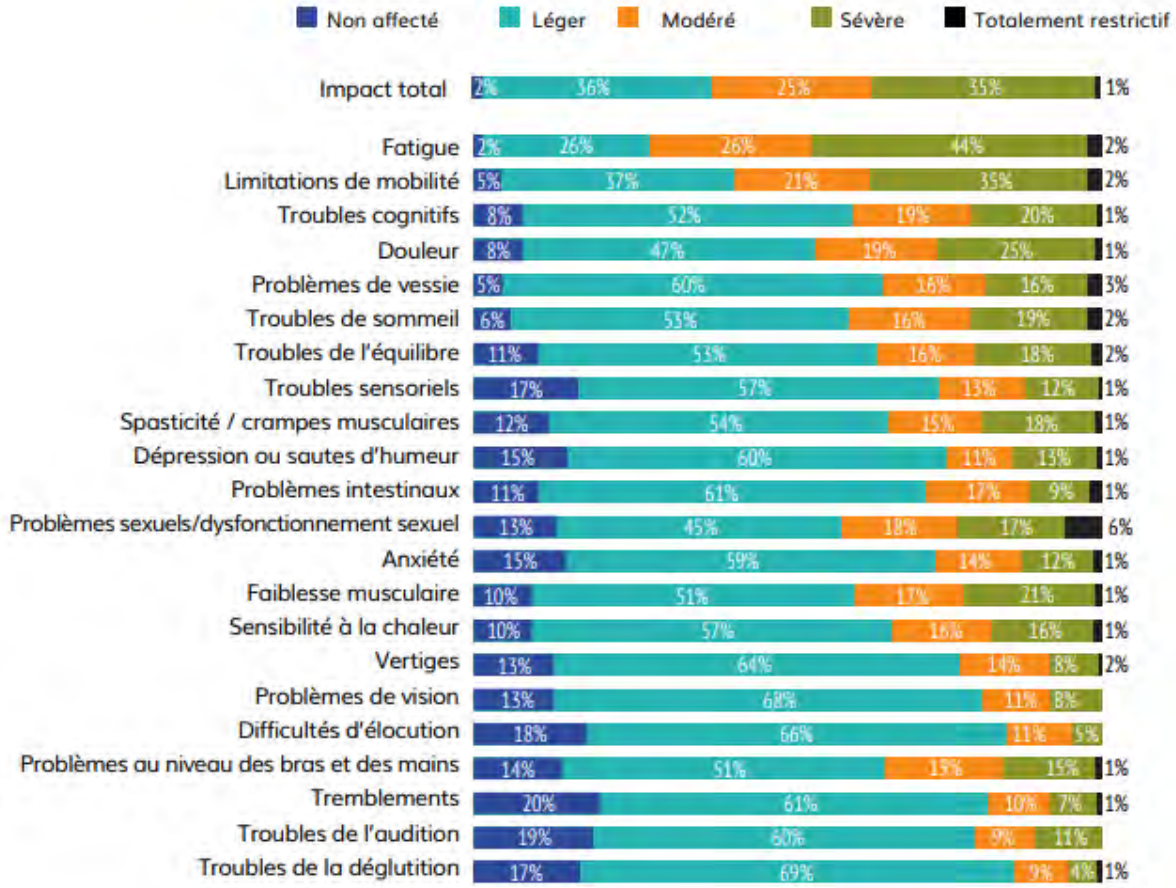
Symptômes spécifiques (visibles et invisibles)

Il est recommandé de vérifier s'il s'agit d'une fatigue primaire ou secondaire. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

La qualité de vie des PaSEP peut être considérablement améliorée en accordant dès le début une attention particulière aux troubles de la marche. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

La gestion de la spasticité, la détermination et l'évaluation des orthèses/aides à la mobilité et la thérapie assistée par la technologie doivent être étroitement coordonnées, en lien avec les mesures objectives des résultats et aux objectifs de participation. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Figure 7. Symptômes 'invisibles' : gravité et impact (IMSS EMSP) (Présentation Cambron 2025) (voir également la vidéo)



Dépistage et ISSEP

Un dépistage précoce et une concertation annuelle avec une EMD sont fortement recommandés. La communication entre l'EMD et la première ligne peut être assurée par l'ISSEP afin de garantir la poursuite adéquate du traitement. L'accès à la kinésithérapie doit être facile, dès le diagnostic, même pour les personnes présentant de légères déficiences motrices ou fonctionnelles. *(Avis d'expert/expert opinion, recommandation forte)*

Partie 6. Organisation des soins pour la SEP

Questions pour le jury :

Organisation des soins pour la SEP (débat)

- Comment les soins multidisciplinaires pour la SEP sont-ils actuellement organisés et comment peuvent-ils être optimisés ?
- Quel rôle les médecins généralistes peuvent-ils jouer à cet égard ?
- Quel est le rôle des infirmières spécialisées dans le traitement de la SEP ?

6.1. Que dit l'étude de la littérature ?

Concernant cette question, aucune question n'a été posée au groupe bibliographique.

6.2. Avis des experts *(voir également la vidéo)*

Les experts suivants ont participé au débat : Pierre Drielsma (médecin généraliste), Piet Eelen (infirmier, Centre National de la SEP) – Prof. Guy Laureys (neurologue, UZGent) – Ludivine Marchal (infirmière, Centre Hospitalier EpiCURA)

Note du jury : Le texte ci-après a été fourni par le Prof. Guy Laureys avant le débat.

6.2.1. Laureys (Laureys 2025) *(texte complet voir Brochure des orateurs)*

La complexité et les conséquences de la SEP, en plus de sa prévalence croissante, ne peuvent être abordées que par une approche multidisciplinaire avec un rôle central pour les neurologues et les infirmièr(e)s spécialisé(e)s dans la SEP (ISSEP). Bien qu'il n'y ait pas d'exigences minimales strictement définies pour une équipe multidisciplinaire (EMD), celle-ci se compose généralement d'un ISSEP, d'un neurologue spécialiste de la SEP, d'un physiothérapeute, d'un ergothérapeute, d'un (neuro)psychologue et d'un travailleur social qui travaillent en étroite collaboration avec les médecins généralistes et les spécialistes externes à temps partiel (urologues, psychiatres, etc.). Ce modèle a été proposé comme norme de soins dans le "position paper" « The Multiple Sclerosis Care Unit » (Soelberg Sørensen 2019). Malgré l'attention croissante accordée aux soins de santé collaboratifs et intégrés et les preuves de la valeur ajoutée des EMD dans d'autres troubles neurologiques (par exemple, les accidents vasculaires cérébraux et la sclérose latérale amyotrophique), une approche multidisciplinaire standardisée et remboursée pour les personnes atteintes de SEP (PaSEP) fait encore défaut dans la plupart des systèmes de santé, y compris celui de la Belgique.

Les initiatives existantes dans le secteur Belge des soins de santé concernent principalement l'aide aux soins tardifs pour les PaSEP gravement handicapées. Il existe par exemple les « centres conventionnés de sclérose en plaques et de sclérose latérale amyotrophique » qui financent un programme de prise en charge des patients atteints de sclérose en plaques ou de sclérose latérale amyotrophique à un stade avancé (https://www.inami.fgov.be/fr/themes/soins-de-sante-cout-et-remboursement/maladies/troubles-mentaux-et-neurologiques/maladie-neurologique-grave-a-un-stade-avance-programme-de-prise-en-charge-globale). La liste de ces centres se trouve à https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/liste-etablissements-huntington-convention.pdf. Pour être éligible à cette convention, la personne en question doit présenter un degré élevé de dépendance aux soins, tel que mesuré par l'échelle FIM (Functional Independence Measure). Cette entente avec l'INAMI est en place depuis 2009 et soutient les soins et l'orientation des personnes atteintes de SEP ou de SLA à un stade avancé de la maladie. À cette fin, 10 lits de rééducation sont disponibles dans l'hôpital de référence concerné, regroupés dans une unité de soins adaptée à ce groupe cible. Le programme de soins s'adresse aux PaSEP qui, en raison de leur état physique, cognitif ou psychologique, ne sont pas (ou plus) éligibles à un programme de rééducation intensif, mais qui ont besoin d'un suivi multidisciplinaire et de soins adaptés. La PaSEP peut être admise dans ces unités pour stabiliser l'évolution de la maladie ou comme soutien pour l'aidant informel à domicile. Cette convention collabore également avec un certain nombre de maisons de repos et de soins (cf. https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/liste-etablissements-huntington-convention.pdf) pour une transition des soins, même pour les personnes qui seraient autrement « trop jeunes » pour être admises dans une maison de repos. Il existe également une convention pour la réadaptation pour la SEP dans le Centre National de la SEP à Melsbroek (NMSC). D'une part, cette rééducation inclut les PaSEP qui viennent réadapter en

hospitalisation. Il s'agit ici des PaSEP et des troubles apparentés qui ne résident pas dans un centre de soins résidentiels et pour lesquels, en concertation avec le médecin de réadaptation, un certain nombre d'objectifs de réadaptation multidisciplinaires peuvent être établis pour lesquels un programme de réadaptation intensif est nécessaire. Un programme de réadaptation multidisciplinaire est offert, avec un minimum de 4 heures de thérapie par jour et un maximum de 52 séances par année. L'équipe de réadaptation est composée de physiothérapeutes, d'ergothérapeutes, de logopèdes, de (neuro)psychologues, de travailleurs sociaux, d'infirmières et de podologues. Le NMSC a 120 lits, dont environ 50 lits réservés pour les patients qui suivent un traitement de réadaptation intensif. Depuis 1993, il existe également une convention INAMI de réadaptation au NMSC pour traiter 70 PaSEP par jour dans les programmes de réadaptation ambulatoires. Du côté francophone, il y a le Centre Neurologique et de Réadaptation Fonctionnelle (CNRF) de Fraiture-en-Condroz où s'applique une convention similaire avec une capacité d'admission de 120 lits.

Cependant, les développements récents dans le traitement de la SEP ont mis l'accent sur un diagnostic et un traitement de plus en plus précoces, ce qui a eu un impact significatif important pour l'issue à long terme pour les PaSEP. De plus, des données récentes montrent que la majorité des patients suivis dans des centres de référence présentent un degré d'invalidité relativement « faible ». Le handicap dans la SEP est exprimé à l'aide de l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale). La figure 8 (Répartition EDSS dans la cohorte MS-Base et données enregistrées de l'UZ Gent (BE-004)) contient un tableau et une figure de la répartition de l'EDSS des patients, telle qu'elle est enregistrée dans l'ensemble de données MS Base (https://www.msbase.org/). L'ensemble de données MS Base rassemble actuellement des données provenant de 122.763 PaSEP de 45 pays et de 207 centres de référence MS correspondants. Ce tableau présente aussi les données enregistrées de 567 PaSEP participantes de l'UZ Gand (« BE-004 »). La répartition dans notre propre cohorte est très similaire à celle de l'ensemble de données mondiales. Ce tableau indique qu'environ 1,07 % de la population a un EDSS de ≥ 8 (EDSS 8 signifie que la PaSEP est alitée ou en fauteuil roulant, mais qu'elle est à l'extérieur du lit la plupart du temps et qu'elle conserve de nombreuses fonctions d'autosoins, et qu'elle utilise généralement efficacement ses bras). Cela signifie que le public cible de la convention MS/ALS fournit un soutien multidisciplinaire à moins de 1 % des PaSEP. Si l'on devait utiliser l'EDSS de 5 (sans aides marchant encore une centaine jusqu'à un maximum de 300 mètres) comme critère d'utilité pour la réadaptation (ambulatoire) dans un centre conventionné, on constate que seulement 15 % des PaSEP peuvent éventuellement être réadaptées de manière pluridisciplinaire, probablement une surestimation étant donné que la plupart de ces PaSEP bénéficient d'une réadaptation locale. La question est donc de savoir quelles sont les prises en charge multidisciplinaires pour plus de 75 % des patients présentant un handicap moins élevé. Notons également qu'une grande proportion d'entre eux ont une incapacité EDSS 0 (23,9 %) ou faible (voir les chiffres des EDSS 1 à 3). Ce faible degré d'invalidité ne signifie pas qu'il n'y a pas de problèmes, comme on peut se référer au débat consensuel sur les « symptômes cachés ». Les chiffres de l'emploi (Figure 9, données de Kobelt 2017) montrent également l'impact de la maladie à un stade précoce, avec environ 50 % de perte d'aptitude au travail pour un EDSS de 3. Le récent document de position sur les unités de soins de la SEP (Soelberg Sørensen 2019) indique qu'une équipe multidisciplinaire dirigée et coordonnée par un neurologue et un ISSEP est nécessaire pour limiter de manière préventive et rentable l'invalidité et l'invalidité à long terme. Ce type de soins s'inscrit dans la lignée de la recommandation du synopsis de la revue de littérature, au chapitre 3 « Réflexions critiques du groupe littérature » que l'on peut lire en conclusion section 3.9) : « Dans l'ensemble, la SEP est une maladie qui illustre la nécessité d'une collaboration multidisciplinaire. Des définitions de rôle claires et des accords bien structurés, de préférence locaux, sont essentiels pour s'assurer que les patients reçoivent les bons soins au bon moment. Même si les soins primaires ne sont pas impliqués dans la prescription ou le suivi de traitements spécialisés, ils pourraient jouer un rôle important dans les soins plus larges des personnes atteintes de SEP. » Cette recommandation reflète les guides de pratique consultés par le National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (https://www.nice.org.uk/guidance/ng220/resources/multiple-sclerosis-in-adults-management-pdf-66143828948677). En effet, le NICE conseille pour la coordination des soins pour les PaSEP (p. 55 lien ci-dessus) : « Offrir à la PaSEP un point de contact unique approprié connaissant les services de SEP

pour coordonner les soins et l'aider à accéder aux services. » Et plus précisément : « Prendre en charge les PaSEP selon une approche multidisciplinaire coordonnée. Impliquez les professionnels qui sont les mieux placés pour répondre aux besoins de la PaSEP et qui ont une expertise dans la prise en charge de la SEP, notamment des ISSEP, des neurologues consultants, des physiothérapeutes spécialisés dans la SEP et des ergothérapeutes, des logopédistes, des psychologues, des diététiciens, des spécialistes des services sociaux, de l'incontinence et des neuropharmaciens spécialisés ou spécialistes de la SEP, des pharmaciens, des consultants en médecine de réadaptation et des équipes de soins primaires. » Ce que devrait être le « point de contact unique » n'est pas spécifié dans le guide de pratique NICE. Le guide de pratique néerlandais (https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/multiple_sclerose_ms/symptomatische_behandeling_van_ms/diagnostiek_van_de_gevolgen_van_ms.html) (citée dans le synopsis) contient les exigences de qualité auxquelles doivent répondre les hôpitaux qui prescrivent des médicaments modulateurs de la maladie. Il est indiqué ici que le « groupe de travail estime qu'un réseau de soins multidisciplinaire autour des PaSEP est d'une grande importance pour permettre aux patients d'optimiser leur vie avec la SEP ». Dans cette recommandation, le rôle de coordination est clairement attribué à l'infirmière spécialisée : « L'ISSEP est d'une grande valeur dans l'équipe de traitement de base, l'ISSEP est en mesure de garder une vue d'ensemble et de coordonner les soins des PaSEP. Il est souvent le premier point de contact pour les (nouvelles) plaintes et/ou questions. L'ISSEP est en mesure de donner aux PaSEP plus d'informations sur le tableau clinique et tous les traitements modulateurs de la maladie disponibles : L'ISSEP est une infirmière spécialisée en SEP ou une assistante médicale MS. L'ISSEP est suffisamment accessible pour les PaSEP. » Le guide de pratique néerlandais lui-même stipule qu' « un établissement où les PaSEP sont traitées avec des médicaments modulateurs de la maladie doit disposer d'au moins : un neurologue spécialisé dans la SEP, une ISSEP et/ou un assistant médical SEP, etc.

Alors que le traitement médical de la SEP est devenu plus précoce et plus intensif, les soins remboursés dispensés par les ISSEP et les EMD conformément à ces guides de pratique en Belgique restent considérablement tardifs. Une étude récemment publiée (Van Hijfte 2024) sous la tutelle du Belgian Study Group for MS (BSGMS) a montré qu'environ 60 % des PaSEP ont accès à un ISSEP. Cependant, une enquête menée auprès de tous les ISSEP actifs a montré que seulement 9 % travaillent dans le cadre d'une convention, plus de 90 % ont déclaré être financés par un budget mis à disposition par des neurologues (39,4 %) ou par des budgets hospitaliers hors financement structurel (36,4 %), 21 % des ISSEP ont été financés par les revenus des essais pharmaceutiques. 65 % des PaSEP ont déclaré avoir accès à une équipe multidisciplinaire, tandis que 70 % des infirmières et 50 % des neurologues ont déclaré qu'une équipe multidisciplinaire était disponible. Tant pour les infirmières (65 %) que pour les neurologues (83 %), cet accompagnement pluridisciplinaire s'est avéré être proposé localement (et donc non par une collaboration externe). Sur environ la moitié des neurologues interrogés qui n'ont pas accès à un soutien multidisciplinaire, 75 % ont indiqué qu'ils en avaient besoin. La majorité (61 %) des neurologues interrogés estiment que la prise en charge multidisciplinaire devrait être organisée au niveau des réseaux hospitaliers. Dans cette étude, la disponibilité d'infirmières et d'équipes multidisciplinaires était associée, entre autres, à un meilleur traitement (symptomatique), à un meilleur emploi et à une meilleure évaluation des compétences de conduite. Les résultats sont conformes aux conclusions du groupe synopsis (voir ci-dessus). Lorsque nous regardons les équipes multidisciplinaires qui se concentrent sur le counseling ambulatoire qui se concentrent sur (les premiers stades de) la maladie, la seule initiative structurellement existante est l'équipe « Sclérose en plaques transmurale » (TMST), initiée par le NMSC en 2014 dans le cadre d'un accord avec l'INAMI (approbation 2015) et accompagnée d'une réduction de la literie du NMSC de 15 lits. Cet accord a été prolongé en 2019 pour une durée indéterminée. Le TMST propose des consultations multidisciplinaires. Celles-ci peuvent avoir lieu au NMSC lui-même, mais aussi dans un certain nombre d'autres hôpitaux avec lesquels un accord de coopération a été conclu. À l'heure actuelle, les PaSEP peuvent déjà se rendre à l'UZ Leuven, à l'UZ Brussel, à l'Onze-Lieve-Vrouwziekenhuis Alost, à l'hôpital St-Blasius de Termonde, à l'hôpital Gasthuiszusters d'Anvers, au RZ Heilig Hart Tirlemont, au Heilig Hart Lierre, à l'AZ Damiaan Oostende, à l'AZ Sint Maarten, à l'hôpital Jessa de Hasselt et à l'hôpital Imelda

de Bonheiden[7]. Comme l'indique l'échantillon au niveau belge (Van Hijfte et al.), seule une partie limitée des PaSEP peut s'en prévaloir. La demande d'équipes multidisciplinaires locorégionales et d'infirmières est donc un besoin important qui devrait être mieux développé avec une large communauté de parties prenantes. La nécessité d'une coordination de l'ISSEP a été étayée ci-dessus. Une reconnaissance continue pour les infirmières spécialisées (arrêté royal du 14/04/2024) avec des conditions de reconnaissance et une nomenclature pour la prestation de soins offre des opportunités pour les ISSEP. Dans le cadre de l'élaboration de cette reconnaissance, les soins infirmiers spécialisés dans la SEP (formation, expertise, etc.) devraient être approfondis. Le cadre de la coopération et de la délégation d'actes/pouvoirs médicaux est décrit dans cet arrêté royal dans le cadre d'un accord de coopération interprofessionnelle (IPSO). La description de cet IPSO interhospitalier pourrait se faire par le biais d'une consultation entre les représentants de la BSGMS et de la MS-Nurse Academy. Une question importante concerne la nécessité d'être titulaire d'une maîtrise afin d'être reconnu comme infirmière praticienne. En effet, seulement 31 % des ISSEP interrogés (Van Hijfte 2024) se sont avérés avoir une maîtrise en soins infirmiers, malgré des années d'expertise, ces infirmières risqueraient de rester sur le bord du chemin.

- **Comment les soins multidisciplinaires pour la SEP sont-ils actuellement organisés et comment peuvent-ils être optimisés ?**

- Les recommandations internationales (MS Care Units/Charcot, guides de pratique NICE, guides de pratique néerlandais, etc.) soulignent l'importance des ISSEP et des EMD.
- La prise en charge pluridisciplinaire conventionnelle/remboursée est encore trop centrée sur l'intervention tardive dans les PaSEP avec un degré élevé de handicap.
- La majorité des PaSEP (>75 %) pour lesquels des mesures préventives peuvent être prises n'ont qu'un accès limité aux infirmières et aux équipes multidisciplinaires sans financement structurel.
- TMST est une initiative qui se concentre sur l'intervention précoce, mais qui ne touche qu'une petite partie des PaSEP. Des mises en œuvre de soins similaires par des équipes locorégionales au niveau du réseau hospitalier semblent être conformes aux recommandations, aux groupes de synthèse et aux résultats de l'enquête (Van Hijfte 2024).
- La réorganisation des soins de santé doit être coordonnée avec un large éventail de parties prenantes (infirmières, BSGMS, PaSEP, organisations de patients, etc.).
- Des soins multidisciplinaires sur mesure qui mettent l'accent sur les handicaps visibles et invisibles. En agissant tôt et en travaillant sur mesure pour le patient, les PaSEP peuvent rester plus longtemps au travail et faire partie de notre société avec le soutien nécessaire.

- **Quel rôle les médecins généralistes peuvent-ils jouer à cet égard ?**

- Le rôle important du médecin généraliste dans l'interaction avec les soins multidisciplinaires a déjà été expliqué dans des conférences précédentes, traitant spécifiquement des sous-aspects suivants :
    - Thème 2 (Comment suivre le traitement à partir de la 1ère ligne ?) expliqué par le Prof. Dr Dive (voir chapitre 2.2.)
    - Thème 3 (Rôle de la médecine générale dans la reconnaissance des « symptômes cachés » par la médecine générale) expliqué par le Dr Cambron (voir chapitre 3.2.)
    - Thème 5 (approche non médicale) expliqué par M. Van Asch (voir chapitre 5.2.)
- Il doit y avoir une forte interaction entre le médecin généraliste et l'équipe multidisciplinaire. Ce rôle peut être rempli au mieux par l'ISSEP, qui coordonne les soins multidisciplinaires depuis l'hôpital et prend contact avec le médecin généraliste ou est accessible à celui-ci. Cela permet à l'infirmière spécialisée de coordonner les conseils de soins avec les partenaires de soins primaires.

[7] Le jury remarque que des réorganisations/fusions ont régulièrement lieu dans le monde hospitalier. L'hôpital Onze-Lieve-Vrouwziekenhuis Aalst a fusionné avec AZORG, Gasthuiszusters Antwerpen avec ZAS, AZ Damiaan Oostende avec AZ Oostende, etc.

- **Quel est le rôle des infirmières spécialisées dans le traitement de la SEP ?**

- Les guides de pratique internationaux (NICE/guides de pratique néerlandais/...) indiquent la position centrale d'ISSEP dans l'organisation/la coordination des soins.
- Le guide de pratique néerlandais lui-même indique clairement que la disponibilité d'un ISSEP est une exigence minimale pour la prescription de médicaments contre la SEP.
- Le financement des ISSEP reste problématique avec seulement 9 % financé par une convention.
- La reconnaissance des infirmières spécialistes et de la nomenclature associée offre une perspective :
    - Cependant, qu'en est-il de l'ISSEP expérimenté sans maîtrise ?
    - Le cadre de coopération (IPSO) entre médecins et infirmières (experts en SEP) bénéficierait d'une standardisation par le biais d'une consultation intercollégiale au niveau belge.

Figure 8. Répartition EDSS dans la cohorte MS-Base et données enregistrées de l'UZ Gent (BE-004) - https://www.msbase.org/

EDSS at last visit	MSBase		BE-004	
EDSS	Count	%	Count	%
0.0	29345	23.90 %	127	22.40 %
1.0	13406	10.92 %	59	10.41 %
1.5	14732	12.00 %	85	14.99 %
2.0	7504	6.11 %	51	8.99 %
2.5	6441	5.25 %	36	6.35 %
3.0	4973	4.05 %	50	8.82 %
3.5	6528	5.32 %	45	7.94 %
4.0	3667	2.99 %	13	2.29 %
4.5	2501	2.04 %	8	1.41 %
5.0	2761	2.25 %	14	2.47 %
5.5	7035	5.73 %	38	6.70 %
6.0	6552	5.34 %	22	3.88 %
6.5	2719	2.21 %	3	0.53 %
7.0	1956	1.59 %	3	0.53 %
7.5	1991	1.62 %	4	0.71 %
8.0	741	0.60 %	0	0.00 %
8.5	370	0.30 %	0	0.00 %
9.0	104	0.08 %	0	0.00 %
9.5	0	0.00 %	0	0.00 %
10	109	0.09 %	0	0.00 %
NA	9342	7.61 %	9	1.59 %
N	122777		567	
Mean	2.98		2.75	
SD	2.45		1.92	
Min	0.00		0.00	
Max	80.00		8.00	

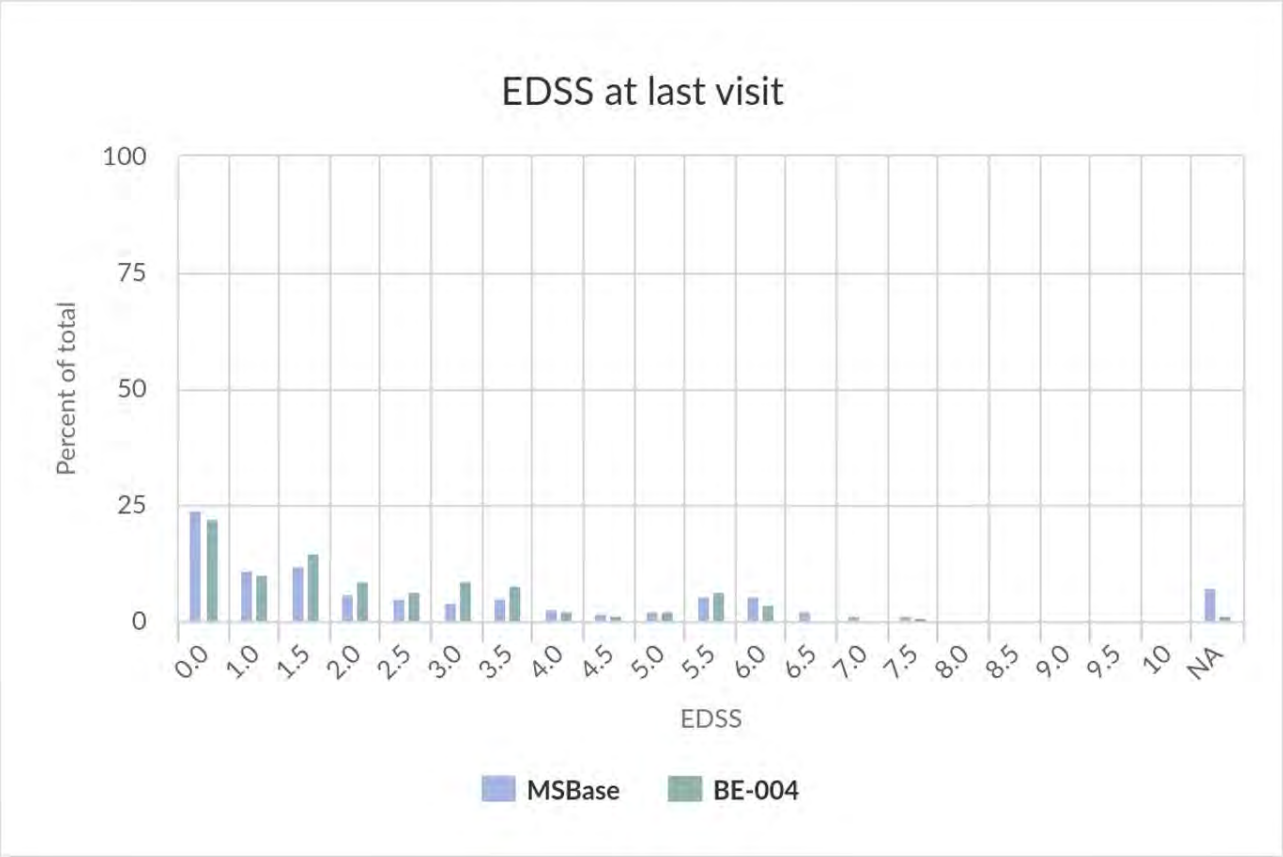
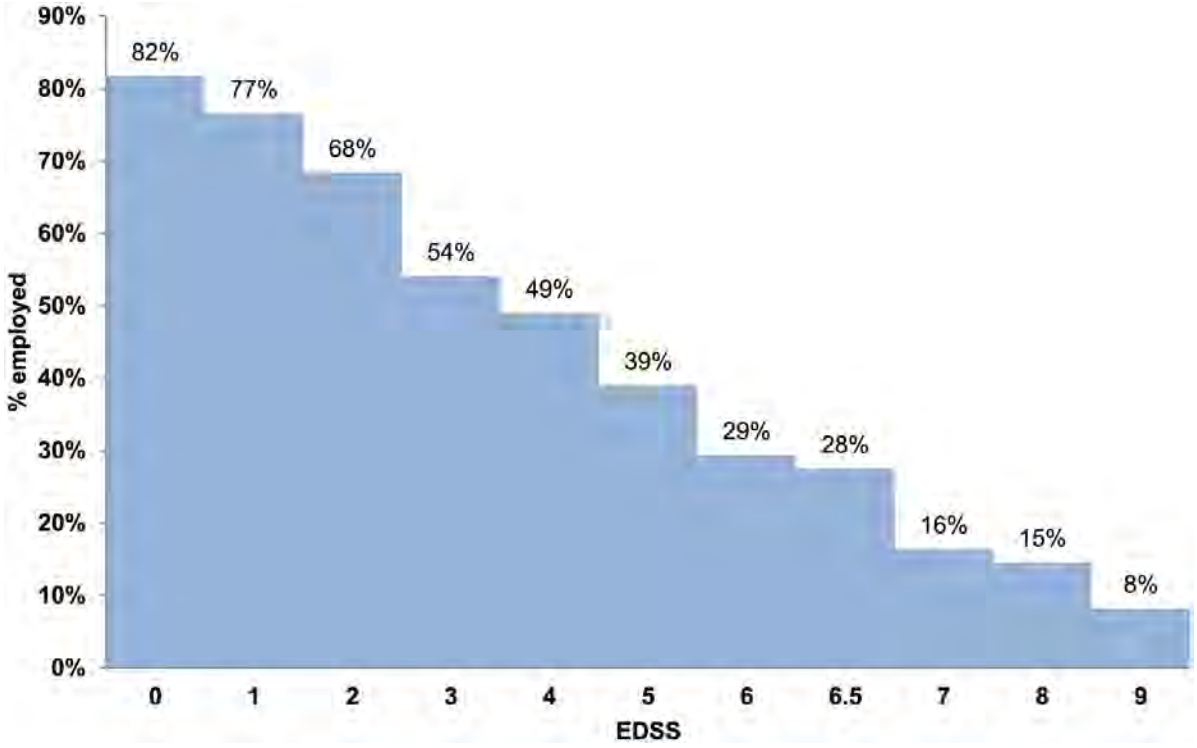


Figure 9. Participation au marché du travail : proportion de patients n'ayant pas atteint l'âge de la retraite (N = 13 391) employés ou indépendants (N = 6769). La participation au marché du travail diminue rapidement avec l'avancement de l'EDSS, passant de niveaux de population normaux à l'EDSS 0 à seulement quelques patients capables de travailler à l'EDSS 9. EDSS : Échelle élargie de statut d'invalidité. Extrait de : Kobelt 2017.

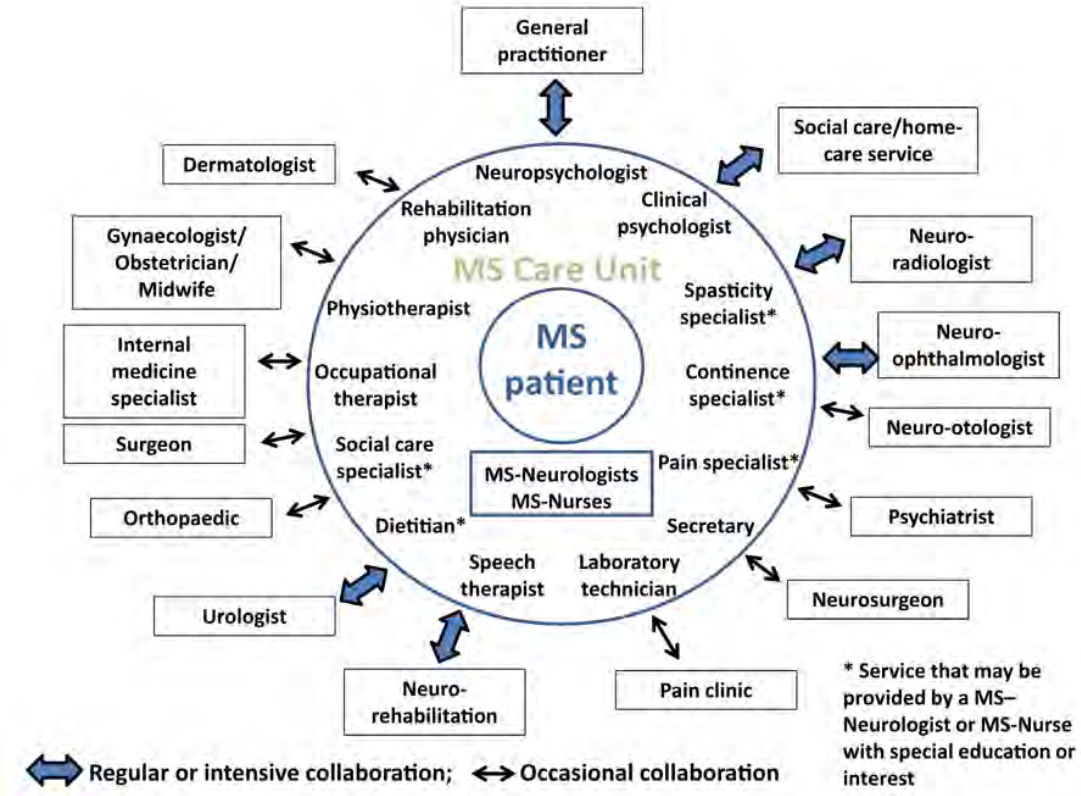


6.3. Conclusion du jury

6.3.1. Résumé de la présentation de l'expert

L'expert renvoie aux recommandations internationales pour une unité de prise en charge multidisciplinaire de la SEP, la « MS Care Unit » (MSCU), centrée sur des soins individualisés au patient, synchronisés par le neurologue et l'ISSEP, et collaborant avec des collègues de différentes disciplines.

Figure 6. L'équipe multidisciplinaire (EMD) (Présentation Cambron 2025) (voir également la vidéo)



Source : Soelberg Sørensen 2019.

Ces recommandations placent les ISSEP au cœur de ces MSCU avec un rôle spécifique de coordination des soins.
Les conventions de prise en charge multidisciplinaire de SEP existant actuellement en Belgique ne concernent que des PaSEP avec des niveaux de handicap sévère ou modéré : 75 % des PaSEP ne sont donc actuellement pas couvertes par cette prise en charge.
La grande majorité des ISSEP (> 90 %) sont actuellement financé·es par des budgets locaux non gouvernementaux et non pérennes (fonds propres des services de neurologie ou des hôpitaux, revenus d'essais cliniques…).

Néanmoins, une étude rétrospective belge récente (Van Hijfte 2024) a démontré que la présence d'un·e ISSEP et/ou l'accès à une prise en charge multidisciplinaire étaient associés à une meilleure gestion des symptômes de la maladie, et à une meilleure insertion professionnelle.

L'expert reprend les guides de pratique internationaux qui placent les ISSEP au centre des MSCU, soulignant les difficultés structurelles de financement des ISSEP en Belgique.

Il reprend le rôle important du médecin généraliste, dans les différentes étapes de la prise en charge

des PaSEP : suivi des symptômes invisibles, gestion et suivi des DMT et de leurs effets secondaires, suivi des PaSEP souffrant de comorbidités, en particulier cardiovasculaires et psychiatriques. L'interaction entre le médecin généraliste et l'équipe multidisciplinaire peut être articulée par le rôle de l'ISSEP.

6.3.2. Résumé du débat

Lors du débat, différents intervenants (un neurologue, deux ISSEP et un médecin généraliste) ont échangé sur cette organisation des soins et sur l'importance du rôle de l'ISSEP.
Cette organisation reste inhomogène en raison des différences structurelles des soins spécialisés hospitaliers et l'hétérogénéité des modalités d'organisation de la pratique de médecine générale.

Différents points ont été soulignés :

1) ils s'accordent sur les besoins précoces dès le diagnostic pour une prise en charge et un trajet de soins multidisciplinaire, personnalisé et local ;

2) ils s'accordent sur la place centrale de l'ISSEP au cœur de cette équipe multidisciplinaire, avec des rôles de :

   – point de contact privilégié pour les médecins généralistes (en demande d'une hotline de contact avec le neurologue) pour des questions spécifiques à la SEP concernant les PaSEP,
   – coordination des besoins auprès des différents intervenants (médecins d'autres spécialités, psychologues, kinésithérapeutes et ergothérapeutes, assistantes sociales…),
   – point de contact privilégié pour les PaSEP facilitant l'échange sur des sujets intimes parfois non abordés avec les médecins (sexualité, troubles sphinctériens…),
   – éducateur thérapeutique : explication de la maladie, gestion des symptômes invisibles et des poussées, amélioration de la qualité de vie, de l'adhésion au traitement et évaluation des effets secondaires…

3) ils insistent sur une collaboration mutuelle entre neurologue et médecin généraliste afin d'échanger leurs compétences et leurs connaissances du contexte du patient ;

4) une évolution est attendue pour le financement des ISSEP avec la création de la fonction d'infirmier·e en pratique avancée. Néanmoins, cette fonction exige la possession d'un master en sciences infirmières, que la majorité des ISSEP n'ont pas, malgré une longue expérience et une expertise, notamment avec des formations par des modules de soins internationaux spécifiques (MS Nurse Academy) ou par la formation continue. Les intervenants soulignent l'importance de la valorisation de cette expertise.

6.3.3. Recommandations du jury

Le jury recommande de :

- réfléchir sur un trajet de soins permettant l'accès à une prise en charge multidisciplinaire dès le diagnostic à tous les PaSEP, y compris ceux aux stades débutants, peu invalidants, de la maladie,
- la nécessité de cette prise en charge multidisciplinaire doit être réévaluée régulièrement, afin de l'adapter aux besoins et/ou à l'évolution de l'état de santé des PaSEP,
- centrer les EMD sur le rôle pivot des ISSEP. Ces dernier·es permettent un contact privilégié avec les patients, et une communication idéale entre les médecins généralistes et les neurologues, ainsi

qu'un accès spécifique et individualisé aux différents intervenants des équipes multidisciplinaires de 1re et 2e lignes,

- réfléchir à une valorisation du rôle des ISSEP permettant le financement homogène et égal des ISSEP dans des EMD localement, autorisant un accès équitable aux soins de même qualité pour les PaSEP,
- réfléchir à une reconnaissance du statut des ISSEP actuellement en activité, disposant d'une expérience et d'une expertise spécifiques dans le domaine de la SEP, mais ne possédant pas le diplôme de master en sciences infirmières. Une solution transitoire pourrait consister à reconnaître cette expérience acquise par une équivalence pour les ISSEP actuel·les, tout en prévoyant une formation diplômante de niveau master en sciences infirmières pour les futur·es professionnel·les.

Conclusion générale

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique chronique qui a un impact important sur les patients et les structures de soins en Belgique.

La SEP se caractérise par un dérèglement du système immunitaire, provoquant des lésions inflammatoires focales (plaques) au niveau du système nerveux central (SNC) et une neurodégénérescence induite par cette inflammation, entraînant la destruction des neurones et de leurs axones. Elle est principalement diagnostiquée vers l'âge de 32 ans et touche surtout les femmes.

La SEP est considérée comme une maladie auto-immune du SNC. Les lymphocytes, activés (probablement sous l'influence d'une prédisposition génétique et d'une infection antérieure par le virus d'Epstein-Barr), traversent la barrière hémato-encéphalique et déclenchent une réaction inflammatoire, notamment autour des petits vaisseaux veineux. Les lymphocytes T libèrent des cytokines, attirant d'autres cellules immunitaires qui détruisent la myéline. Les lymphocytes B produisent des auto-anticorps et entretiennent l'activation des lymphocytes T. Cette inflammation provoque la démyélinisation (formation des plaques) et entraîne parfois la perte neuronale, responsable des troubles cliniques permanents.

Les symptômes évocateurs des **présentations cliniques suspectes** chez le jeune adulte incluent : troubles moteurs (faiblesse, fatigabilité, troubles de la marche), névrite optique (baisse de vision d'un œil avec douleur possible), troubles sensitifs (paresthésies, signe de Lhermitte), diplopie, troubles de l'équilibre, troubles urinaires (peu fréquents au début), et troubles cognitifs (plutôt tardifs). **Les présentations non évocatrices** sont : début brutal, céphalées, perte auditive, troubles sensitifs à limite nette ou radiculaire.

Les médecins généralistes (et autres professionnels de santé) doivent référer le patient à un neurologue en cas de symptômes neurologiques progressifs sans récupération en 24–48 heures, lors d'un premier épisode évocateur ou découverte fortuite à l'imagerie, ou en cas de doute diagnostique (notamment chez les patients jeunes avec symptômes atypiques).

Les traitements pharmacologiques spécifiques de la SEP sont :
- pour le traitement des poussées : corticoïdes à haute dose (méthylprednisolone) par voie IV ou orale, sans effet préventif sur les récidives.
- pour les traitements immunomodulateurs : adaptés selon la forme de SEP, en monothérapie. Ils se distinguent par différents mécanismes d'actions (modulation immunitaire, inhibition de la prolifération lymphocytaire, blocage de la circulation lymphocytaire, destruction ciblée de lymphocytes), voies d'administration (orales, intraveineuses ou sous cutanées, régulières ou séquentielles), et profils de tolérance et de sécurité. Ils sont en général classés en traitements de 1re ou 2e ligne, selon la balance bénéfice/risque et les conditions de remboursement en Belgique.
Les immunosuppresseurs non spécifiques ne sont plus utilisés.

En parallèle, en fonction des plaintes individuelles, peuvent être associés des traitements non spécifiques, symptomatiques : baclofène, tizanidine, cannabinoïdes, toxine botulique (spasticité) ; oxybutynine, toltérodine, solifénacine, fésotérodine (troubles vésicaux) ; gabapentine, prégabaline, carbamazépine, amitriptyline, duloxétine (douleurs neuropathiques) ; ISRS (dépression) ; fampridine (trouble de la marche).

Lors de cette conférence de consensus, a été présentée également une analyse de l'évolution de l'utilisation des traitements de fond, pour lesquels l'assurance maladie applique le critère d'indication

« sclérose en plaques ». Cette analyse montre qu'au cours des cinq dernières années, le paysage thérapeutique de la SEP a évolué. Les interférons β sont moins prescrits, mais restent utilisés par environ un millier de patients sur un total de 12.000 à 14.000. L'utilisation de fumarate de diméthyle et de tériflunomide est également en baisse. Un nombre croissant de patients recourent aux modulateurs S1PR. Même si le fingolimod (Gilenya®) est désormais génériqué, il représente le poste le plus important parmi les modulateurs S1PR en termes de dépenses. Trois nouveaux modulateurs S1PR prennent le relais.
L'utilisation des anticorps monoclonaux anti-CD20 connaît une forte croissance et constitue, en tant que classe, la plus importante en termes de nombre de patients et de volumes d'utilisation (environ 1/5 du volume total).

Le jury conclut que **le rôle du médecin généraliste** dans le suivi et le traitement de la SEP est essentiel mais insuffisamment défini dans les guides de pratique actuels. Le médecin généraliste doit fournir des informations de base au patient, réaliser une évaluation annuelle globale en collaboration avec l'équipe multidisciplinaire de prise en charge des PaSEP (EMD), reconnaître les symptômes et poser un diagnostic, gérer les symptômes dans une approche holistique et traiter les comorbidités et les poussées en concertation avec l'équipe spécialisée. Le suivi des effets secondaires des traitements, le conseil sur le mode de vie, la planification précoce des soins, la promotion de la vaccination et la communication régulière avec l'EMD sont également recommandés. Un point de contact unique est conseillé pour faciliter la coordination entre le médecin généraliste et l'équipe SEP.

Bien que peu évoqué, **le pharmacien** occupe une place clé dans la gestion multidisciplinaire de la SEP : il favorise l'observance du traitement, surveille la polypharmacie, tient à jour le dossier pharmaceutique, gère les interactions médicamenteuses et reste en contact avec les médecins pour garantir la continuité des traitements.

Le recours à un spécialiste (neurologue / expert SEP) est nécessaire pour le diagnostic, la prise en charge des poussées, l'évaluation annuelle complète, la planification familiale, les traitements de fond et la gestion des symptômes sévères ou persistants lorsque la stratégie de première ligne s'avère insuffisante.

Les poussées de la SEP sont identifiées par l'apparition de nouveaux symptômes ou l'aggravation de symptômes existants pendant au moins 24 heures, hors infection ou autre cause. Il est crucial de reconnaître le phénomène d'Uhthoff (aggravation temporaire liée à la chaleur) et de le distinguer d'une réelle poussée. En cas de poussée avérée, il est alors recommandé de référer le patient rapidement vers l'EMD (sous 24 à 48 heures) et d'envisager un traitement par corticoïdes si l'impact fonctionnel est significatif.

Le suivi biologique est indispensable avant et pendant les traitements de la SEP : bilan sanguin, fonctions hépatiques, rénales et thyroïdiennes, sérologies virales. Plusieurs médicaments induisent une lymphopénie, nécessitant une surveillance accrue et parfois l'arrêt du traitement en cas de forme sévère.

La vaccination doit être évaluée avant le début d'un traitement immunosuppresseur. Les vaccins vivants sont à administrer idéalement 4 semaines avant le début du traitement ; les vaccins inactivés, 2 semaines avant. Pendant le traitement, seuls les vaccins inactivés sont recommandés et leur efficacité peut être restreinte avec certaines molécules. Après arrêt du traitement, il convient d'attendre avant d'administrer des vaccins vivants. Bien que la vaccination antigrippale annuelle, anti-COVID-19, anti-pneumocoque et anti-VRS soient recommandées pour tous les PaSEP, elles constituent un défi dans la gestion pratique, pour différentes raisons, y compris d'accès et de remboursement (notamment l'anti-VRS par exemple).

Les effets indésirables des traitements de la SEP varient selon les médicaments. À court terme, on pourrait observer avec certains des réactions grippales, troubles digestifs, réactions au site d'injection, bradycardie ou des réactions allergiques. À long terme, alors que les traitements de 1re ligne sont souvent sans risque majeur en dehors de la mauvaise tolérance par le patient, on doit monitorer pour certains médicaments de 2e ligne les risques d'infections opportunistes, de troubles hématologiques, de cancers cutanés, de complications cardiovasculaires et hépatiques, et de problèmes oculaires et pulmonaires, ou plus rarement d'auto-immunité (comme avec l'alemtuzumab).

Le risque de rebond de la maladie lors de l'arrêt brutal de certains traitements (natalizumab, S1P-modulateurs) impose une transition thérapeutique surveillée.

En résumé, la gestion de la SEP nécessite une collaboration étroite entre le médecin généraliste et l'EMD, avec une attention particulière au suivi clinique, biologique et vaccinal, à la gestion des effets secondaires, et à la communication multidisciplinaire.

Le jury insiste sur l'importance d'identifier et de prendre en charge **les symptômes invisibles,** qui touchent la majorité des patients et sont souvent sous-estimés. Les quatre principaux symptômes invisibles à considérer sont les troubles vésicaux, les troubles intestinaux, la douleur et la fatigue.

Concernant **les troubles vésicaux,** une anamnèse systématique et un examen clinique sont recommandés, avec le recours à des questionnaires et, si nécessaire, à une consultation spécialisée en urologie. L'approche thérapeutique privilégie d'abord les solutions non médicamenteuses comme la kinésithérapie périnéale et les mesures hygiéno-diététiques. Les traitements médicamenteux sont envisagés selon les besoins, en restant attentif aux effets secondaires et en distinguant une bactériurie asymptomatique (à ne pas traiter) et symptomatique (à traiter).

Pour **les troubles intestinaux**, il est essentiel de les aborder activement. La constipation est d'abord traitée par des mesures non médicamenteuses (hydratation, exercice, fibres), et, en cas de besoin, par des médicaments adaptés. L'incontinence fécale bénéficie principalement de conseils diététiques, avec le lopéramide en option. Les cas complexes peuvent nécessiter l'intervention de spécialistes.

La douleur doit être analysée selon ses origines (neuropathique, musculosquelettique, effets secondaires). Le traitement dépend du type de douleur, selon les recommandations nationales existantes.

La fatigue, très fréquente et invalidante, doit être reconnue et traitée en priorité par des interventions non médicamenteuses (pleine conscience, exercice, thérapie cognitivo-comportementale), en évaluant leur efficacité au bout de 3 à 4 mois.
Il est primordial d'expliquer au patient que cette fatigue est multifactorielle, et qu'il est important de régulièrement rechercher et identifier les nombreux facteurs généraux qui peuvent y contribuer (troubles du sommeil ou de l'humeur, douleurs, troubles vésico-sphinctériens, effets secondaires des médicaments, carences, problèmes endocriniens…) et qui peuvent être améliorés.

En conclusion, une évaluation active des **symptômes invisibles** est indispensable, impliquant tous les soignants autour du patient, notamment le médecin généraliste, qui a un rôle clé dans la coordination avec l'EMD. Les preuves d'efficacité des traitements restent limitées, mais l'éducation du patient et les interventions non pharmacologiques sont fondamentales. Le jury souligne que ces symptômes invisibles ne doivent pas être tolérés et doivent être traités autant que possible.

Concernant la prise en charge de la SEP dans des **situations particulières** le jury présente ses principales conclusions et recommandations. Chez **les enfants et adolescents**, bien que la SEP soit rare,

elle se manifeste souvent plus sévèrement. Le jury insiste sur l'importance d'un suivi multidisciplinaire, avec une attention particulière aux aspects cognitifs et psycho-sociaux. Le traitement des poussées repose sur la méthylprednisolone IV, éventuellement suivie d'un schéma dégressif oral, et le traitement de fond doit suivre les mêmes règles de surveillance que chez l'adulte. Bien que l'accès aux traitements de fond soit plus limité que chez les adultes, différents recours, avec des traitements de 1re ou de 2e ligne, existent, et le neurologue expert va établir un choix selon la sévérité de la maladie et le profil de tolérance. Cette prise en charge implique, en plus du médecin généraliste, une participation active du patient, de ses parents, mais également du pédiatre, neuropédiatre, etc.

Pour **les PaSEP avec un désir d'enfant,** la question de la grossesse doit être abordée précocement, et rappeler qu'elle n'est pas contre-indiquée. Il est conseillé de planifier la grossesse après stabilisation de la maladie et d'assurer un suivi multidisciplinaire. Les traitements spécifiques (immunomodulateurs, immunosuppresseurs) requièrent des précautions particulières : contraception obligatoire avec certains médicaments tératogènes, le risque de rebond à l'arrêt de certains médicaments. En revanche, de nombreux médicaments sont compatibles avec un projet de grossesse, et peuvent être interrompus à la confirmation de celle-ci, voire poursuivis pendant la grossesse dans certaines conditions et selon une durée déterminée. L'allaitement maternel est encouragé, avec adaptation des traitements si nécessaire.

Chez **les personnes âgées ou avec comorbidités cardiovasculaires**, le diagnostic doit être posé avec vigilance. L'âge ne doit pas empêcher l'initiation d'un traitement de fond, mais nécessite une surveillance accrue des effets indésirables et une prise en charge active des comorbidités. L'arrêt du traitement doit être discuté au cas par cas, avec suivi rapproché.

Enfin, le jury recommande de prendre en compte **les problématiques liées à l'emploi et à l'invalidité** dès le début, via une approche multidisciplinaire visant à maintenir l'activité professionnelle grâce à des adaptations appropriées. Le jury insiste sur le fait que la poursuite d'une activité professionnelle est d'une grande importance pour le bien-être des PaSEP.

L'hygiène de vie joue un rôle central et doit être abordée de manière holistique. **L'arrêt du tabac** est fortement recommandé, car le tabagisme accélère la progression de la maladie, l'invalidité, l'activité à l'IRM et la mortalité. Les interventions de sevrage tabagique doivent faire partie intégrante de la prise en charge, en particulier grâce à l'aide du médecin généraliste.

Concernant l'alimentation, il est conseillé de maintenir un taux optimal de vitamine D (50-70 nmol/L) avec supplémentation contrôlée régulièrement. La vigilance est requise pour l'ostéoporose dès 50 ans. Il n'existe pas de preuve sur l'efficacité des oméga-3 ou oméga-6. Un régime alimentaire sain et équilibré améliore la qualité de vie, tandis que les régimes Wahls et Jelinek sont déconseillés. Le surpoids comme la dénutrition doivent être évités, car ils influencent négativement l'évolution de la maladie.

Les facteurs psychosociaux, notamment le stress chronique, affectent le bien-être et la progression de la SEP. Un soutien psychologique dès le diagnostic est recommandé, avec une attention particulière au sommeil. Des approches comme la pleine conscience, la thérapie cognitive et la gestion du stress sont suggérées.

L'activité physique régulière (150 minutes/semaine) **et le sport** sont fortement recommandés, indépendamment du niveau d'invalidité (EDSS). Ils améliorent la mobilité, la fatigue, la santé mentale, l'endurance, la force musculaire et l'équilibre. D'autres thérapies complémentaires (hippothérapie, hydrothérapie, yoga, pilates, etc.) peuvent être utiles. L'éducation et la motivation du patient sont essentielles, tout comme le recours à des professionnels spécialisés si nécessaire.

Cela permet de préserver la réserve physique et cognitive et de limiter l'impact de la SEP. Un suivi annuel par le neurologue et une évaluation multidisciplinaire sont recommandés. Le kinésithérapeute doit intervenir précocement, fixer des objectifs et proposer un programme individualisé, tandis que le médecin de MPR coordonne le parcours de réadaptation.
Les symptômes spécifiques (fatigue, troubles de la marche, spasticité, etc.) doivent être évalués et gérés de façon personnalisée. L'accès à la kinésithérapie doit être facilité dès le diagnostic, même en cas de limitations légères, et la communication entre l'équipe et le premier recours doit être assurée par l'infirmier spécialisé en SEP (ISSEP).
Il faut aussi accompagner les patients pour surmonter les barrières individuelles, environnementales ou liées à la santé.

La prise en charge doit être réalisée **par une équipe multidisciplinaire** (neurologues, généralistes, spécialistes en MPR, infirmiers, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychologues, pharmaciens, …). Une formation spécifique et actualisée des acteurs de cette prise en charge doit être prévue.

Le jury s'est basé sur des recommandations internationales qui placent **les ISSEP au centre des unités de prise en charge multidisciplinaires** (MS Care Unit - MSCU), sous la coordination du neurologue et en étroite collaboration avec divers professionnels. En Belgique, l'accès à de telles prises en charge reste limité, notamment pour les patients aux stades moins avancés de la maladie, et le financement des ISSEP est hétérogène et principalement non pérenne.
Une étude belge récente a démontré l'impact positif de la présence d'un·e ISSEP et/ou d'une prise en charge multidisciplinaire sur la gestion des symptômes et l'intégration professionnelle des PaSEP. Le jury souligne par ailleurs le rôle clé du médecin généraliste, notamment dans le suivi des symptômes invisibles, la gestion des traitements et des comorbidités, avec l'ISSEP jouant un rôle de coordination.
Le jury exprime son accord avec la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire précoce et confirme le rôle central de l'ISSEP comme interlocuteur privilégié, tant pour les PaSEP que pour les professionnels de santé. Il souligne également la complémentarité essentielle entre les neurologues et les médecins généralistes. Par ailleurs, le jury reconnaît l'importance du financement et de la valorisation du statut des ISSEP, et recommande une reconnaissance de leur expertise, y compris pour ceux ne disposant pas d'un diplôme de master, par le biais d'équivalences ou de formations spécifiques adaptées.
Le jury recommande de garantir dès le diagnostic **un accès multidisciplinaire** pour **tous** les patients, de centrer les équipes multidisciplinaires autour des ISSEP, d'harmoniser leur financement, et de reconnaître l'expertise acquise par les ISSEP en activité, tout en prévoyant une formation diplômante pour les futur·es professionnel·les.

Commentaires généraux

Le jury insiste sur l'importance d'organiser les soins au plus près du patient, dans la mesure du possible, tout en prévoyant de centraliser la prise en charge dans des centres spécialisés lorsque la situation l'exige en raison de la complexité ou de la nécessité d'une expertise pointue. Cette articulation entre proximité et spécialisation permet d'assurer une prise en charge globale et adaptée à chaque patient.

Le jury partage la conclusion selon laquelle le rôle de la première ligne est insuffisamment défini dans les recommandations, tout en reconnaissant son potentiel important. En effet, le médecin généraliste constitue un interlocuteur facilement accessible, disponible et voit fréquemment ses patients, ce qui lui confère une vision globale de leur situation. Toutefois, compte tenu de la complexité des traitements et de l'expérience limitée du médecin généraliste avec ces médicaments, une concertation s'avère nécessaire. Le jury souligne également l'importance d'une fonction de coordination, assurée par exemple par un·e ISSEP, pour garantir une prise en charge optimale.

Afin de garantir la continuité et la qualité des soins, il est essentiel que les spécialistes partagent leur savoir-faire et leurs compétences avec les soignants de première ligne. Les initiatives telles que celles menées, entre autres, par MS Nurse PRO contribuent à la formation continue et à l'actualisation des connaissances des professionnels impliqués dans la prise en charge de la maladie.

En Belgique, trois ligues de la SEP sont actives : la Ligue nationale belge de la SEP, la Ligue de la SEP de Flandre et la Ligue SEP de la Communauté française. Les ligues communautaires ont pour mission commune d'informer, d'accompagner et de soutenir les PaSEP et leur entourage, de les mettre en relation, de les mobiliser et de les sensibiliser. Elles disposent d'un service social composé de travailleurs sociaux et de gestionnaires de cas qui accompagnent les PaSEP tout au long de leur parcours de soins, leur offrent un soutien social et psychologique, les informent de leurs droits et les conseillent en matière d'emploi, de législation et d'administration. En outre, elles organisent des réunions, des groupes de discussion et des activités où les PaSEP et leurs proches peuvent se rencontrer. La Ligue nationale contribue, aux niveaux fédéral et international, à la défense des PaSEP ainsi qu'à l'information générale et médicale sur la SEP.

Les centres d'expertise et les neurologues jouent un rôle central en informant régulièrement et en renforçant les compétences des médecins généralistes. De même, les kinésithérapeutes spécialisés en SEP partagent leur expérience et leurs pratiques avec les kinésithérapeutes exerçant en soins de première ligne, favorisant ainsi une homogénéisation des pratiques et une augmentation de de compétence du réseau de proximité.
L'expertise SEP de première ligne est considérée comme un élément central dans l'organisation des soins, avec une responsabilité particulière confiée aux zones de soins de première ligne. Il est également souligné que l'accès aux soins de kinésithérapie doit être garanti pour tous les patients, indépendamment de leur localisation ou de leur situation.

Les ISSEP occupent une place clé dans la première ligne de prise en charge. Ils/elles restent disponibles pour intervenir directement auprès des patients, mais aussi pour soutenir et contacter d'autres soignants du réseau proche. En outre, ils/elles assurent l'organisation de formations locales continues, contribuant ainsi à l'amélioration constante de la qualité des soins prodigués.

La spécialisation en ISSEP repose principalement sur la compétence et l'expérience acquises sur le terrain, et non sur la détention d'un diplôme spécifique. Néanmoins, l'accès à cette profession sera conditionné par des critères académiques tels que la possession d'un master, alors que le travail en équipe multidisciplinaire et le contrôle qualité devraient primer. Ce constat est d'autant plus préoccupant qu'une pénurie significative d'infirmier·es spécialisé·es est observée.

Un groupe multidisciplinaire d'expertise suit en permanence l'évolution scientifique de la SEP et de ses traitements. Sa mission est de fournir des conseils adaptés en intégrant les soins primaires ainsi que le point de vue des patients, afin de répondre au mieux à l'ensemble des problématiques rencontrées dans la maladie.

En plus, il est important que la PaSEP se sente impliquée dans le choix du traitement lors de la discussion avec son médecin en tenant compte des options de traitements, et ses préférences. Cette approche de décision partagée est importante pour favoriser l'adhésion et la compliance au traitement et permettre une prise en charge personnalisée.

Par ailleurs, les experts « par expérience » doivent bénéficier d'un soutien renforcé, car ils jouent un rôle déterminant dans l'accompagnement et la prise en charge des PaSEP, chacun pouvant apporter son vécu et son expertise au service des autres.

La complexité de la prise en charge, liée à la multiplicité des trajets de soins qui s'enchaînent ou se superposent sans réelle coordination, entraîne des examens redondants et des conseils parfois contradictoires, notamment pour les patients présentant des comorbidités (cancer, diabète, insuffisance rénale, BPCO, troubles psychiatriques, etc.). Cette situation oblige fréquemment les patients à se déplacer de manière non coordonnée pour des consultations ou des hospitalisations, générant ainsi une frustration partagée :

- chez tous les médecins, dont les recommandations ne sont pas toujours suivies de manière optimale ;
- chez les patients, qui peuvent se sentir négligés et risquent de moins bien observer leur traitement ;
- chez les médecins généralistes, qui rencontrent des difficultés à coordonner les différents intervenants (activité non rémunérée) ;
- chez les organismes d'assurance maladie, confrontés à la duplication d'examens sans réelle valeur ajoutée pour la prise en charge.

Propositions complémentaires

Le jury émet les propositions concrètes suivantes afin d'optimaliser les soins des PaSEP :

- La reconnaissance de l'expertise selon l'ancienneté et l'expérience clinique des ISSEP en activité, indépendamment d'un master, tout en préconisant une formation diplômante pour les futur·es professionnel·les.
- Un financement homogène et pérenne des ISSEP, de manière harmonieuse et équitable sur le territoire belge.
- Une meilleure prise en charge en remboursement des soins en kinésithérapie et en psychothérapie pour les PaSEP.
- Le remboursement des médicaments non spécifiques pour les problèmes vésicaux.
- Le remboursement du prucalopride (Resolor®), en cas de constipation tenace, résistant à d'autres traitements.
- Un meilleur remboursement des vaccins recommandés avant/pendant l'instauration d'une immunosuppression chez les PaSEP.
- Le remboursement du suivi de la vitamine D.

Bibliographie

Guides de pratique clinique sélectionnés

Abbreviation	Guideline
Dutch FMS 2023 (Specialisten FM 2023)	Federatie Medisch Specialisten; 2023; Multiple Sclerose (MS)
ECTRIMS/EAN 2023 (Otero-Romero 2023)	S. Otero-Romero et al.; European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis and European Academy of Neurology consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs – European journal of neurology (2023) ; 30(8):2144-2176.
German AWMF 2024 (AWMF 2024)	AWMF; 2024; S2k-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen - Living Guideline [v 8.0]
FR MS Pregnancy 2022 (Vukusic 2023)	Pregnancy and multiple sclerosis: 2022 recommendations from the French multiple sclerosis society
FR URINARY 2020 (Donzé 2020)	Donzé, C., Papeix, C., Lebrun-Frenay, C.; 2020; Urinary tract infections and multiple sclerosis: Recommendations from the French Multiple Sclerosis Society
NICE 2022 (NICE 2022)	NICE; 2022; Multiple sclerosis in adults: management (NG220)
NICE URINARY 2012 UPD2023 (NICE 2012)	NICE ; 2012 [last updated 2023] ; Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management (CG148)

Références

(Androdias 2025) Androdias G, Lünemann JD, Maillart E, et al. De-escalating and discontinuing disease-modifying therapies in multiple sclerosis. Brain. 2025;148:1459-1478.

(AWMF 2024) AWMF. S2k-Leitlinie Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis Optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen - Living Guideline [v 8.0] Available from: https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-050. 2024.

(Bar-Or 2025) Bar-Or A, Nicholas J, Feng J, et al. Exploring the clinical utility of Neurofilament light chain assays in Multiple Sclerosis management. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm., 2025,12:e200427

(BCFI/CBIP 2021a) BCFI/CBIP. Vaccinatie van immuungecompromitteerde patiënten: aandachtspunten. Folia Pharmacotherapeutica maart 2021.

(BCFI/CBIP 2021b) BCFI/CBIP. Vaccination des patients immunodéficients: à quoi faut-il faire attention ? Folia Pharmacotherapeutica mars 2021.

(BCFI/CBIP 2024a) BCFI/CBIP. Langdurige behandeling met orale corticosteroïden: hoe complicaties vermijden? Folia Pharmacotherapeutica februari 2024.

(BCFI/CBIP 2024b) BCFI/CBIP. Corticothérapie orale prolongée : comment éviter les complications ? Folia Pharmacotherapeutica février 2024.

(BCFI/CBIP 2024c) BCFI/CBIP. Le point sur le diméthyle fumarate (Skilarence®), 5 ans après sa commercialisation. Folia Pharmacotherapeutica juillet 2024.

(BCFI/CBIP 2024d) BCFI/CBIP. Dimethylfumaraat (Skilarence®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering. Folia Pharmacotherapeutica juli 2024.

(BCFI/CBIP 2024e) BCFI/CBIP. Le point sur la cladribine (Mavenclad®), 5 ans après sa commercialisation. Folia Pharmacotherapeutica août 2024.

(BCFI/CBIP 2024f) BCFI/CBIP. Cladribine (Mavenclad®): stand van zaken 5 jaar na commercialisering. Folia Pharmacotherapeutica augustus 2024.

(BCFI/CBIP 2025) BCFI/CBIP. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium/Répertoire Commenté des Médicaments. Available from: https://www.bcfi.be/nl/chapters (accessed on [01/06/2025]).

(Bjornevik 2022) Bjornevik K, Cortese m, Healy BC et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. Science, 2022,375:296-301

(Brayfield 2025) Brayfield A, Cadart C. Martindale: The Complete Drug Reference [online]. Available from: http://www.medicinescomplete.com/ (accessed on [01/05/2025]).

(Cambron 2025) Cambron M. “Onzichtbare” symptomen. Réunion de consensus INAMI 23.10.2025

(Carlson 2024) Carlson AK et al. Drugs targeting CD20 in multiple sclerosis: pharmacology, efficacy, safety and tolerability. Drugs 2024;84:285-304.

(Cassard 2023) Cassard SD, Fitzgerald KC, Qian P, et al,. High-dose vitamin D3 supplementation in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised clinical trial. EClinicalMedicine. 2023 Apr 13;59:101957. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101957. PMID: 37125397; PMCID: PMC10130605.

(Coerver 2025) Coerver EME, Fung WH, de Beukelaar J, et al. Discontinuation of first-line disease-modifying therapy in patients with stable multiple sclerosis: The DOT-MS randomized clinical trial. JAMA Neurol. 2025;82:123-131.

(Confavreux 1998) Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med. 1998 Jul 30;339(5):285-91. DOI: 10.1056/NEJM199807303390501

(Corboy 2023) Corboy JR, Fox RJ, Kister I, et al. Risk of new disease activity in patients with multiple sclerosis who continue or discontinue disease-modifying therapies (DISCOMS): a multicentre, randomised, single-blind, phase 4, non-inferiority trial. Lancet Neurol. 2023;22:568-577.

(Cross 2022) Cross A, Riley C. Treatment of Multiple Sclerosis. Continuum (Minneap Minn). 2022;28(4):1025-51.

(della Faille 2025) della Faille L. SPECIFIEKE AANDACHTSPUNTEN DOORHEEN DE LEVENSLOOP BIJ MULTIPELE SCLEROSE. Réunion de consensus INAMI 23.10.2025

(Dive 2025) Dive D. SCLEROSE EN PLAQUES. Réunion de consensus INAMI 23.10.2025

(Dobson 2022) Dobson, R., Rice, D.R., D'hooghe, M. et al. Social determinants of health in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 18, 723–734 (2022). https://doi.org/10.1038/s41582-022-00735-5

(Donzé 2020) Donzé C, Papeix C, Lebrun-Frenay C. Urinary tract infections and multiple sclerosis: Recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. Revue neurologique 2020;176: 804-22.

(Du 2024) Du L, Xi H, Zhang S, et al. Effects of exercise in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. Front Public Health. 2024 Apr 10;12:1387658. doi: 10.3389/fpubh.2024.1387658. PMID: 38660348; PMCID: PMC11039920.

(Dutch FMS 2023) Federatie Medisch Specialisten (FMS). Richtlijn multiple sclerose (MS). 2023.

(Dziedzic 2010) Dziedzic T, Mretz, Dallenga T, et al. Wallerian degeneration: a major component of early axonal pathology in Multiple Sclerosis. Brain Pathology, 2010,20:976-985

(Ellenberger 2020) Ellenberger D, Flachenecker P, Haas J, et al. Is benign MS really benign? What a meaningful classification beyond the EDSS must take into consideration. Multiple Sclerosis Rel. Dis., 2020,46:102485

(Feinstein 2022) Feinstein, A., Magyari, M., & Scalfari, A. (2022). Psychiatric and psychosocial aspects of multiple sclerosis. The Lancet Neurology, 21(9), 799–808. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00123-5

(Feys 2019) Feys, P., Giovannoni, G., Dijsselbloem, N., et al. (2019). The importance of a multi-disciplinary perspective and patient activation programmes in MS management. Multiple Sclerosis Journal, 25(11), 1466-1474.

(Fitzgerald 2021) Fitzgerald KC, Damian A, Conway D, et al. Vascular comorbidity is associated with lower brain volumes and lower neuroperformance in a large multiple sclerosis cohort. Mult Scler. 2021;27:1914-1923.

(Fransen 2021) Fransen NL, de Jong BA, Hess K, et al. Absence of B cells in brain stem and white matter lesions associates with less severe disease and absence of oligoclonal bands in MS. Neurol. Neuroimmunol. Neuronflamm.,2021,8:e955

(Frederiksen 2017) Frederiksen JL, Topsoe Mailand M. Vaccines and multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 2017;136 Suppl 201:49-51.

(German AWMF 2024) AWMF-Leitlinie 030-050LG: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis optica Spektrum und MOG-IgG-assoziierte Erkrankungen – Living Guideline. Version 2024.

(GNP 2023) Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP). Pädiatrische Multiple Sklerose. S1-Leitlinie, Version 5.2; AWMF-Registernummer 022-014. 2023.

(Gravesteijn 2021) Gravesteijn, A., van Munster, C. E. P., Flachenecker, P., et al. (2021). The future for non-pharmacological treatments in multiple sclerosis: Looking back and moving forward. Multiple Sclerosis Journal, 27(7), 1003-1012.

(Gross 2025) Gross RH, Corboy J. Strategic de-escalation of disease-modifying therapies in elderly patients: approaches and considerations. Curr Treat Options Neurol. 2025;27:3.

(Guinebretiere 2025) Guinebretiere O, Pierret C, Calonge Q, et al. Updated Multiple Sclerosis incidence in France, 2011-2021. Neurology, 2025,104:e213586

(Hauser 2008) Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting Multiple Sclerosis. N. Engl. J. Med., 2008, 358:676-688

(IMSGC 2019) International MS Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. Science, 2019,365:eavv7188

(Jakimovski 2024) Jakimovski D, Bittner S, Zivadinov R, Morrow SA, Benedict RH, Zipp F, et al. Multiple sclerosis. Lancet. 2024;403(10422):183-202.

(Jelcic 2025) Jelcic I, Naghavian R, Fanaswala I, et al. T-bet+CXCR3+ B cells drive hyperactive B-T cell interactions in multiple sclerosis. Cell Reports Medicine, 2025,6:102027

(Kalb 2020) Kalb R, et al. Exercise and lifestyle physical activity recommendations for people with multiple sclerosis throughout the disease course. Mult Scler. 2020 Oct;26(12):1459-1469. doi: 10.1177/1352458520915629. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32323606; PMCID: PMC7575303.

(Kim 2019) Kim Y, Lai B, Mehta T, Thirumalai M, et al,. Exercise Training Guidelines for Multiple Sclerosis, Stroke, and Parkinson Disease: Rapid Review and Synthesis. Am J Phys Med Rehabil. 2019 Jul;98(7):613-621. doi: 10.1097/PHM.0000000000001174. PMID: 30844920; PMCID: PMC6586489.

(Kobelt 2017) Kobelt G, Thompson A, Berg J, Gannedahl M, Eriksson J; MSCOI Study Group; European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. Mult Scler. 2017 Jul;23(8):1123-1136. doi: 10.1177/1352458517694432. Epub 2017 Feb 1. PMID: 28273775; PMCID: PMC5476197.

(Kołtuniuk 2022) Kołtuniuk, A.; Kazimierska Zaj ˛ac, M.; Pogłódek, D, et al. Sleep Disturbances, Degree of Disability and the Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 3271. https://doi.org/10.3390/ ijerph19063271

(Koukach 2025) Koukach D, Aljumaily M, Al-Attiyah N, et al,. From prevention to management: Exploring the impact of diet on multiple sclerosis. Transl Neurosci. 2025 May 14;16(1):20250371. doi: 10.1515/tnsci-2025-0371. PMID: 40391017; PMCID: PMC12086631

(Kowalec 2017) Kowalec K, McKay KA, Patten SB, et al. Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: a prospective study. Neurology. 2017;89:2455-2461.

(Laureys 2018) Laureys G, Willekens B, Vanopdenbosch L et al. A Belgian consensus protocol for autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis. Acta Neurol. Belg., 2018:161-168

(Laureys 2025) Laureys G. Organisation de la prise en charge de la SEP (débat). Réunion de consensus INAMI 23.10.2025

(Le Page 2015) Le Page E, Veillard D, Laplaud D et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a

randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. The Lancet, 2015, Volume 386, Issue 9997, P974-981

(Learmonth 2021) Learmonth YC, Pilutti LA, Herring MP, Motl RW, Chan B, et al. Safety of exercise training in multiple sclerosis: a protocol for an updated systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2021;10:208.

(Loonstra 2023) Loonstra FC, de Ruiter LRJ, Schoonheim MM, et al,. (2023) The role of diet in multiple sclerosis onset and course: results from a nationwide retrospective birth-year cohort. Ann Clin Transl Neurol 10:1268–1283

(Magliozzi 2023) Magliozzi R, Howell OW, Calabrese M, et al. Meningeal inflammation as s driver of cortical grey matter pathology and clinical progression in Multiple Sclerosis. Nat. Rev. Neurol., 2023,19:461-476

(Marrie 2024) Marrie RA, Cohen J, Stuve O, et al. Comorbidity increases disability progression in multiple sclerosis. Neurology. 2024;102:1172-1181.

(McGinley 2021) McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. JAMA. 2021;325(8):765-79.

(McKay 2018) McKay KA, Tremlett H, Fisk JD, et al. Psychiatric comorbidity is associated with disability progression in multiple sclerosis. Neurology. 2018;90:e1316-e1323.

(Momsen 2022) Momsen AH, Ørtenblad L, Maribo T. Effective rehabilitation interventions and participation among people with multiple sclerosis: An overview of reviews. Ann Phys Rehabil Med. 2022 Jan;65(1):101529. doi: 10.1016/j.rehab.2021.101529. Epub 2022 Jan 25. PMID: 33940247.

(Montalban 2025) Montalban X, Lebrun-Frenay C, Oh J et al. Diagnosis of multiple sclerosis : 2024 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurology,2025,24:850-865

(Motl 2017) Motl RW, Sandroff BM, Kwakkel G, et al. Exercise in patients with multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2017;16:848–56.

(Motl 2019) Motl, R. W., & Learmonth, Y. C. (2019). Neurological disability and physical activity in multiple sclerosis: A narrative review and proposed conceptual model. Neurodegenerative Disease Management, 9(2), 81-91.

(Mouresan 2024) Mouresan EF, Mentesidou E, Berglund A, et al. Clinical characteristics and long-term outcomes of late-onset multiple sclerosis: a Swedish nationwide study. Neurology. 2024;102:e208051.

(MS International Federation 2020) The Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS - 3rd edition. Available from: https://atlasofms.org/map/global/epidemiology/number-of-people-with-ms. 2020.

(Nauta 2025) Nauta, I. M., van Dam, M., & Uitdehaag, B. M. J. (2025). A multidomain lifestyle intervention in multiple sclerosis: Longitudinal observational results. Frontiers in Neurology, 16, 123456. https://doi.org/10.3389/fneur.2025.123456

(Negrini 2022) Negrini S, Selb M, Kiekens C, et al. 3rd Cochrane Rehabilitation Methodology Meeting participants. Rehabilitation definition for research purposes. A global stakeholders' initiative by

Cochrane Rehabilitation. Eur J Phys Rehabil Med. 2022 Jun;58(3):333-341. doi: 10.23736/S1973-9087.22.07509-8. Epub 2022 Mar 21. PMID: 35306803; PMCID: PMC9980575.

(NICE 2012) NICE. Urinary incontinence in neurological disease: assessment and management (CG148). Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/cg148. 2012 [last updated 2023].

(NICE 2022) NICE. Multiple sclerosis in adults: management (NG220). Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng220. 2022.

(Olsson 2017) Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L (2017) Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 13:25–36

(Otero-Romero 2023) Otero-Romero S, Lebrun-Frénay C, Reyes S, Amato MP, Campins M, Farez M, et al. ECTRIMS/EAN consensus on vaccination in people with multiple sclerosis: Improving immunization strategies in the era of highly active immunotherapeutic drugs. Multiple sclerosis 2023;29: 904-25.

(Panitch 1987) Panitch HS, Hirsch RL, Haley AS, et al. Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon. Lancet, 1987, 8538:893-895

(Pierret 2024) Pierret C, Mainguy M, Leray E. Prevalence of multiple sclerosis in France in 2021 : data from the French health insurance database. Rev. Neurol., 2024,180;429-437

(Pilutti 2024) Pilutti LA, Donkers SJ. Exercise as a therapeutic intervention in multiple sclerosis. Mult Scler 2024;30(5_suppl):30-5.

(Polick 2025) Polick CS, Sims CA, Meckes S, et al. Smoking Cessation Screening and Treatment Among Veterans With Multiple Sclerosis. Mil Med. 2025 Apr 9:usaf110. doi: 10.1093/milmed/usaf110. Epub ahead of print. PMID: 40202854.

(Prouskas 2022) Prouskas SE, Schoonheim MM, Huiskamp M, et al. A randomized trial predicting response to cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: Is there a window of opportunity? Mult Scler. 2022 Nov;28(13):2124-2136. doi: 10.1177/13524585221103134. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35765748; PMCID: PMC9574229.

(Ramanujam 2015) Ramanujam R, Hedström AK, Manouchehrinia A, et al. Effect of smoking cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. JAMA Neurol, 2015,72:1117-1123

(Reali 2020) Reali C, Magliozzi R, Roncaroli F, et al. B cell rich meningeal inflammation associates with increased spinal cord pathology in Multiple Sclerosis. Brain Pathology, 2020,30:779-793

(Savio 2025) Savio M, Kearney H, Giunti G. Evaluating the evidence behind multidisciplinary roles for a multiple sclerosis unit: A systematic literature review. Mult Scler Relat Disord. 2025 Mar;95:106342. doi: 10.1016/j.msard.2025.106342. Epub 2025 Feb 18. PMID: 39987889.

(Schade 2025) Schade P, Nguyen HA, Steinle J, Hellwig K, Pelea T, Franken P, et al. Vaccination coverage and its determinants in patients with multiple sclerosis-a multicenter cross-sectional study. Ther Adv Neurol Disord. 2025;18:17562864241309806.

(Schubert 2023) Schubert C, Steinberg L, Peper J, et al. Postpartum relapse risk in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023;94:718-725.

(Šilarová 2024) Šilarová A, Hvid LG, Hradílek P, Dalgas U. Exercise-induced heat sensitivity in patients with multiple sclerosis: Definition, prevalence, etiology, and management-A scoping review. Mult Scler Relat Disord. 2024 Oct;90:105827. doi: 10.1016/j.msard.2024.105827. Epub 2024 Aug 17. PMID: 39213861.

(Simoens 2022) Simoens S. Societal economic burden of multiple sclerosis and cost-effectiveness of disease-modifying therapies. Frontiers in Neurology 2022; doi 10.3389/fneur.2022.1015256

(Sindic 2025) Sindic C. LA PRISE EN CHARGE DE LA SCLEROSE EN PLAQUES : Introduction générale. Réunion de consensus INAMI 23.10.2025

(Snetselaar 2023) Snetselaar LG, Cheek JJ, Fox SS, et al,. (2023) Efficacy of diet on fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials. Neurology 100:e357–e366

(Soelberg Sorensen 2019) Soelberg Sorensen P, Giovannoni G, Montalban X, Thalheim C, Zaratin P, Comi G. The Multiple Sclerosis Care Unit. Mult Scler. 2019 Apr;25(5):627-636. doi: 10.1177/1352458518807082. Epub 2018 Oct 23. PMID: 30351211; PMCID: PMC6439947.

(Specialisten FM 2023) Specialisten FM. Multiple Sclerose (MS). Available from: https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/multiple_sclerose_ms/startpagina_addendum_multiple_sclerose.html. 2023.

(Superior Health Council 2019) Council SH. Vaccination of immunocompromised or chronically ill children and/or adults (No. 9158). Available from: https://www.hgr-css.be/nl/advies/9158/ic-patienten-en-vaccinatie (accessed on [30/07/2025]). 2019.

(Superior Health Council 2022a) Gezondheidsraad H. VACCINATIE TEGEN HERPES ZOSTER (HGR NR. 9684). Available from: https://www.hgr-css.be/en/report/9684/vaccination-against-herpes-zoster (accessed on [31/08/2025]). 2022.

(Superior Health Council 2022b) Santé CSdl. VACCINATION CONTRE L'HERPÈS ZOSTER (CSS N°9684). Available from: https://www.hgr-css.be/en/report/9684/vaccination-against-herpes-zoster (accessed on [31/08/2025]). 2022.

(Thrue 2021) Thrue C, Riemenschneider M, Hvid LG, et al. Time matters: Early-phase multiple sclerosis is accompanied by considerable impairments across multiple domains. Mult Scler. 2021 Sep;27(10):1477-1485. doi: 10.1177/1352458520936231. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32613902.

(Toosy 2014) Toosy Toosy A, Ciccarelli O, Thompson A. Symptomatic treatment and management of multiple sclerosis. Handb Clin Neurol 2014;122:513-62.

(Trapp 1998) Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of Multiple Sclerosis. N. Engl. J. Med., 1998,338:278-285

(Van Asch 2025) Van Asch P. Niet-Medicamenteuze aanpak. Réunion de consensus INAMI 23.10.2025

(Van de Casteele 2025) Van de Casteele M, Cijfermateriaal over gebruik van geneesmiddelen bij multiple sclerose - Chiffres sur l'usage des médicaments dans la sclérose en plaques. Réunion de consensus INAMI 23.10.2025

(Vietzen 2024) Vietzen H, Kühner LM, Berger SM et al. Accumulation of Epstein-Barr virus-induced cross-reactive immune responses is associated with multiple sclerosis. J. Clin. Invest., 2024,134:e184481

(Vitturi 2022) Vitturi BK, Rahmani A, Dini G, et al. Occupational outcomes of people with multiple sclerosis: a scoping review. BMJ Open. 2022;12:e058948.

(Vukusic 2023) Vukusic S, Carra-Dalliere C, Ciron J, Maillart E, Michel L, Leray E, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: 2022 recommendations from the French multiple sclerosis society. Multiple sclerosis 2023;29: 11-36.

(Westad 2017) Westad A et al. The multiple sclerosis market. Nature Reviews Drug Discovery 2017;16:675-676.

(Wu 2023) Wu J, Olsson T, Hillert J, Alfredsson L, et al. Influence of oral tobacco versus smoking on multiple sclerosis disease activity and progression. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023 Aug;94(8):589-596. doi: 10.1136/jnnp-2022-330848. Epub 2023 Mar 31. PMID: 37001984; PMCID: PMC10359558.