

### 1.3. Facteurs de risques

L'étiologie de la SEP reste à ce jour encore inconnue. C'est une maladie multifactorielle qui résulterait d'un ensemble de facteurs de risques endogènes et exogènes.

#### 1.3.1. Facteurs génétiques

Les facteurs de risque endogènes sont essentiellement génétiques. Il convient de préciser que la SEP n'est en aucun cas une maladie génétique héréditaire qui se transmet de génération en génération. Les patients atteints présentent une susceptibilité à cette maladie. Cette prédisposition à développer une SEP est portée par un ensemble de gènes. Elle est associée principalement au gène du complexe majeur d'histocompatibilité HLA-DR2. Mais il existe d'autres gènes impliqués dans cette susceptibilité notamment des gènes de la réaction immunitaire et aussi un gène codant pour une protéine de l'axone (Brassat 2010).

Ainsi, le risque de développer la maladie au sein d'une famille dont un membre est atteint est augmenté mais doit être confronté aux facteurs environnementaux.

#### 1.3.2. Facteurs environnementaux

La prédisposition génétique est essentielle mais ne suffit pas au développement d'une SEP chez un patient. De nombreux facteurs environnementaux ont été identifiés mais aucun pris isolément n'augmente le risque de manière significative à l'échelle individuelle.

##### 1.3.2.1. Virus

Les virus sont impliqués dans l'étiologie de la SEP depuis de nombreuses années. En effet, certains sont connus pour provoquer des lésions de démyélinisation. De plus, les patients porteurs de SEP ont généralement des taux d'anticorps (Ac) antiviraux plus élevés que dans la population générale (Vomscheid 2009).

De nombreux agents infectieux ont été suspectés dans la SEP comme les virus de la rougeole, de la rubéole, de la varicelle, de l'herpès, ou encore la bactérie *Chlamydia* (Zalc 2014). L'hypothèse retenue à ce jour est que la SEP aurait un lien avec le virus Epstein-Barr

(EBV), l'agent de la mononucléose infectieuse. En effet, il a été démontré que ce virus présente dans sa structure des éléments proches de celle de la myéline. Ainsi, le système immunitaire, en se défendant, produirait des Ac contre l'EBV. Certains clones de lymphocytes B, responsables de la production de ces Ac reconnaîtraient par erreur les constituants de la myéline et se mettraient à produire des Ac dirigée contre cette dernière (Brassat 2010). Une étude sur des militaires américains a d'ailleurs montré un taux plus élevé d'Ac anti-EBV chez ceux ayant déclaré par la suite une SEP (Brassat 2010).

#### 1.3.2.2. Vitamine D

La vitamine D a un rôle bien connu dans le métabolisme phosphocalcique. A côté de cette fonction, elle intervient à des points clés dans le fonctionnement du système immunitaire. Elle agit sur les cellules dendritiques et les lymphocytes T en modulant leur phénotype. La vitamine D maintient, par cette modulation, leur tolérance au soi. Ces effets immunomodulateurs joueraient donc un rôle protecteur vis-à-vis des maladies auto-immunes (Schoindre *et al.* 2012).

La vitamine D serait donc un facteur environnemental protecteur. Or, les carences en vitamine D sont fréquentes. Ces carences sont principalement dues au manque d'exposition solaire nécessaire à la synthèse cutanée de vitamine D. Au-delà du 35° de latitude nord, comme en France, la capacité de synthèse est faible voire inexistante à certaines périodes de l'année. L'hypovitaminose D entraînerait donc une diminution de la tolérance au soi et un risque de développer une maladie auto-immune (Schoindre *et al.* 2012a).

Dans la SEP, la vitamine D fait l'objet d'essais cliniques sur sa tolérance et son efficacité à long terme dans la prévention des poussées (Schoindre *et al.* 2012b). Plusieurs études ont par ailleurs montré que les patients carencés présentaient un risque plus important de faire une deuxième poussée et de présenter un handicap plus important (Smolders *et al.* 2008; Kragt *et al.* 2009).

#### 1.3.2.3. Tabac

Le tabac est lui aussi un facteur environnemental incriminé dans le déclenchement des maladies auto-immunes. Il serait donc impliqué dans la SEP chez les personnes ayant une susceptibilité génétique.

De plus, d'après une méta-analyse qui reprend 6 études prospectives et rétrospectives le risque de développer une SEP est 1,2 à 1,5 fois plus important chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (Fromont *et al.* 2009).

Enfin, le tabac pourrait augmenter la sévérité de la SEP chez les consommateurs et donc le handicap (Brassat 2010).

#### 1.3.2.4. Vaccination

Le vaccin contre l'hépatite B a été suspecté de déclencher un épisode aigu de démyélinisation voire une SEP. Une enquête de pharmacovigilance a été mise en place dès 1994 en France et n'a montré aucun lien de cause à effet. Depuis, de nombreuses études ont été menées en France et aux Etats-Unis. Celles-ci montrent une absence d'association significative entre le vaccin contre l'hépatite B et la SEP. Par contre, on ne peut pas exclure que le vaccin agisse comme un stimulus déclenchant comme le ferait le virus EBV chez des personnes porteuses d'une susceptibilité génétique de déclencher une SEP (Gaudelus 2004).

Toutefois, le rapport bénéfice/risque reste favorable au vaccin. Les recommandations actuelles sont de vacciner tous les nourrissons en France, avec un rattrapage possible à l'adolescence.

En ce qui concerne la vaccination contre le papillomavirus (Gardasil<sup>®</sup>, Cervarix<sup>®</sup>), le rapport de pharmacovigilance de l'ANSM d'avril 2014 montre que la relation de cause à effet entre la vaccination et le déclenchement de la maladie n'a pas été démontrée. De plus, le taux d'hospitalisation pour des maladies auto-immunes était le même chez les jeunes filles vaccinées que chez celles non vaccinées (ANSM 2014).

Enfin, le vaccin contre la Fièvre Jaune, vaccin vivant atténué, est responsable chez les patients atteints de SEP de poussées parfois sévères et il est clairement recommandé de ne pas le proposer aux patients (Löbermann *et al.* 2009).

## 1.4. Physiopathologie

La SEP est une maladie chronique inflammatoire du SNC impliquant le système immunitaire. Bien qu'elle soit connue depuis de nombreuses années, sa physiopathologie exacte reste inconnue. Néanmoins, les acteurs principaux ont été identifiés et plusieurs hypothèses peuvent être envisagées.

### 1.4.1. Rappels d'immunologie

Le système immunitaire entre en action lorsqu'il rencontre un antigène. La réaction de l'organisme peut schématiquement se diviser en deux types de réponses : la réaction immunitaire humorale et la réaction immunitaire à médiation cellulaire.

La réponse humorale met en jeu les lymphocytes B qui, suite à la stimulation antigénique, synthétiseront et sécréteront des anticorps spécifiques de l'antigène rencontré. Ce sont ces lymphocytes B qui assurent la mémoire immunitaire.

La réponse à médiation cellulaire fait intervenir les lymphocytes T. Ces L<sub>T</sub> se divisent en deux catégories :

- les L<sub>T</sub> auxiliaires CD4 reconnaissent l'antigène grâce aux cellules présentatrices d'antigène (CPA). Les CD4<sup>+</sup> activés vont alors sécréter des cytokines ce qui entrainera le recrutement et la prolifération de lymphocytes B (L<sub>B</sub>) et de lymphocytes T cytotoxiques. Les CD4<sup>+</sup> vont alors se différencier sous l'influence de ces cytokines en sous catégories de CD4<sup>+</sup> : les Th1 (produisant essentiellement des interférons (IFN)  $\gamma$ ) et Th17 (produisant des interleukines (IL)-17) plutôt « pro-inflammatoires » et les Th2 (produisant des IL-4, IL-5 et IL-13) plutôt « anti-inflammatoires » (Salou *et al.* 2013; Brassat 2010).
- les L<sub>T</sub> cytotoxiques CD8 ne peuvent aussi reconnaître un antigène que par l'intermédiaire d'une CPA. Ainsi activés, ils vont pouvoir s'attaquer et détruire les cellules infectées par des agents pathogènes et les cellules étrangères au soi (Marieb et Lachaine 2005).

## 1.4.2. Acteurs identifiés

### 1.4.2.1. Les Lymphocytes T

L'implication des L<sub>T</sub> dans la physiopathologie de la SEP est connue et concerne les différentes populations.

Les L<sub>T</sub> CD4<sup>+</sup> vont être retrouvés dans les lésions de SEP. Parmi ces L<sub>T</sub> CD4<sup>+</sup>, les Th1 et Th17 sont les acteurs les plus décrits. En effet, la présence de grandes quantités d'IFN  $\gamma$  dans les lésions ainsi que d'IL-17 et 23 suggère leur implication.

Les L<sub>T</sub> CD8<sup>+</sup> sont aussi présents au sein des lésions de SEP en plus grande quantité que les CD4<sup>+</sup>. Cette population de L<sub>T</sub> est également retrouvée à haute concentration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients. Des CD8<sup>+</sup> producteurs d'IL-17 ont été décrits et retrouvés dans les lésions actives de SEP (Salou *et al.* 2013).

### 1.4.2.2. Les lymphocytes B

Les lymphocytes B auraient un rôle central dans la physiopathologie de la SEP. Par leur fonction de cellule présentatrice d'Ag, ils entraîneraient la sécrétion d'IFN  $\gamma$  par les L<sub>T</sub>CD4<sup>+</sup>. Les L<sub>B</sub> relarguent également des cytokines et chémokines servant à la modulation de la réponse et au recrutement des L<sub>T</sub>. Enfin, ils produisent les Ac qui seront dirigés contre la myéline (Salou *et al.* 2013).

## 1.4.3. Hypothèses physiopathologiques

Malgré la connaissance de nombreuses cellules du système immunitaire impliquées dans la physiopathologie de la SEP, des zones d'incertitude subsistent.

L'autoantigène reconnu par le système immunitaire par mimétisme avec le virus EBV n'a pas clairement été identifié. Il pourrait s'agir d'une protéine de la myéline mais aussi d'une protéine astrocytaire ou d'une protéine neuronale.

De plus, le SNC est normalement un endroit immunoprivilégié, protégé par la barrière hémato encéphalique (BHE) qui est normalement imperméable. Si elle devient perméable au cours de la maladie, il n'est pas évident qu'elle le soit dès le début.

Différentes hypothèses mécanistiques de la maladie ont été envisagées (Salou *et al.* 2013).

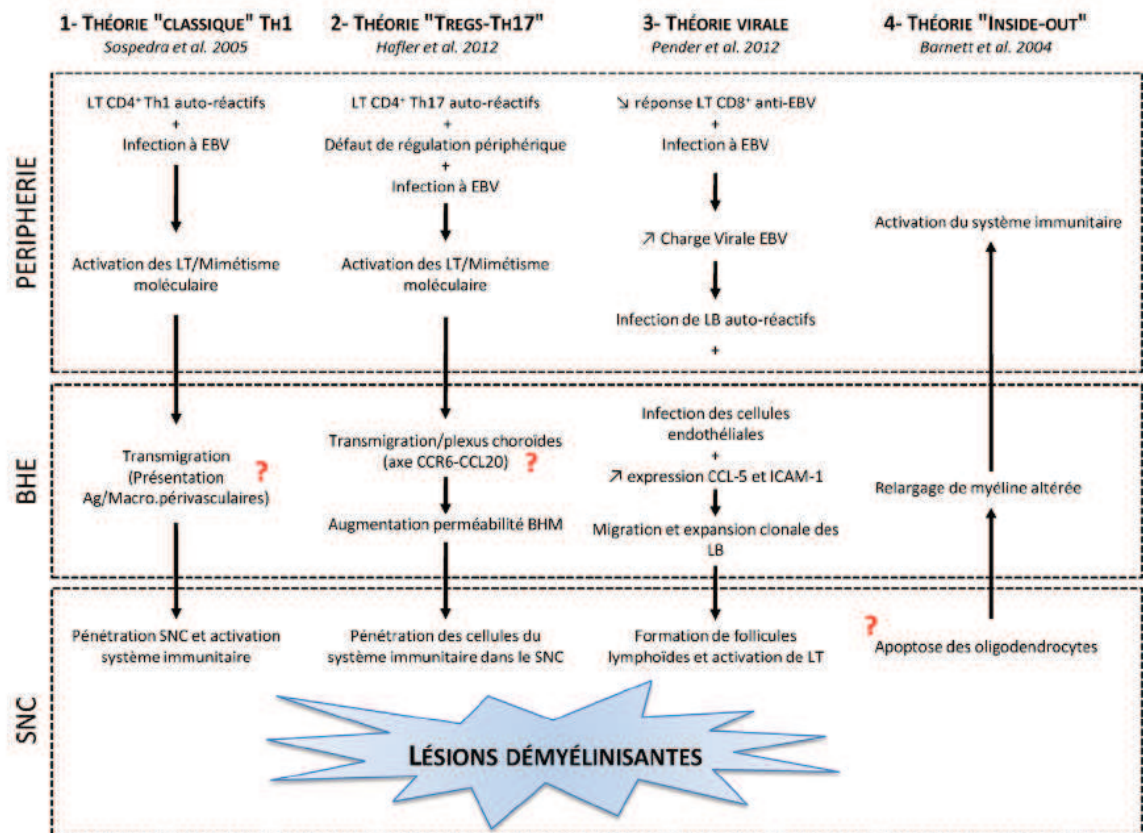


Figure 2 : Hypothèses mécanistiques majeures du développement de la sclérose en plaques (Salou *et al.* 2013)

Globalement, il a été identifié que la première étape se situait en périphérie, au niveau des organes lymphoïdes que sont la rate et les ganglions lymphatiques. C'est à ce niveau que les cellules du système immunitaire rencontrent l'antigène. La CPA va alors présenter l'autoantigène aux lymphocytes T autoréactifs qui vont alors se différencier (de préférence en Th1, pro-inflammatoires ; et en Th17) et proliférer. Ces lymphocytes sortent ensuite des ganglions et vont, par la circulation générale, jusqu'au SNC où ils traversent la BHE. Les lymphocytes vont alors être réactivés par le contact des antigènes myéliniques, présentés par les cellules dendritiques et microgliales. Cette réactivation entraîne la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires conduisant au recrutement d'autres cellules et responsables des lésions inflammatoires.

## 1.5. Bilan initial et diagnostic

La SEP est une pathologie inflammatoire du SNC dont les signes cliniques, les examens biologiques et radiologiques ne sont pas spécifiques. Son diagnostic repose donc sur la mise en évidence de 4 éléments :

- la dissémination des lésions dans le temps,
- la dissémination des lésions dans l'espace,
- la preuve d'une inflammation du SNC,
- l'absence d'autre maladie pouvant expliquer ces troubles.

### 1.5.1. Arguments cliniques

Le ou les symptômes initiaux s'installent de façon progressive en quelques heures voire quelques jours. Les différentes manifestations cliniques possibles sont, par ordre de fréquence décroissante, des troubles sensitifs des membres, une perte partielle ou complète de la vision, des troubles moteurs, une diplopie ou des troubles de l'équilibre (Cambier *et al.* 2007). Cependant, comme toutes les régions du SNC peuvent être touchées, les présentations cliniques de la SEP sont très variables (Bourre 2011).

Ce premier épisode inflammatoire démyélinisant, dont la présentation fait évoquer une SEP, est appelé syndrome clinique isolé (SCI). Ce SCI représente le mode d'entrée dans la maladie dans la majorité des cas de SEP. Son risque principal est donc le risque de conversion en SEP. Le SCI est donc isolé dans le temps et dans l'espace. Or, la SEP se distingue d'un SCI par le caractère disséminé dans le temps et dans l'espace des lésions du SNC.

### 1.5.2. Arguments paracliniques

Cette double dissémination spatio-temporelle, qui est l'élément central des critères diagnostiques de la maladie, peut-être démontrée en utilisant les critères d'imagerie par résonance magnétique (IRM) (Depaz *et al.* 2013).

### 1.5.2.1. L'IRM

L'IRM est le moyen diagnostique incontournable de la SEP. Sur l'IRM cérébrale, les foyers de démyélinisation sont visibles, en séquences T2 et FLAIR, sous forme d'hypersignaux et, en séquences T1, sous forme d'hyposignaux arrondis ou ovoïdes. Les lésions sont préférentiellement localisées au niveau de la substance blanche hémisphérique et sous tentorielle. Une IRM médullaire est également réalisée. L'injection d'un produit de contraste, le gadolinium permet de distinguer les lésions récentes des anciennes. Les lésions récentes sont réhaussées par le gadolinium.

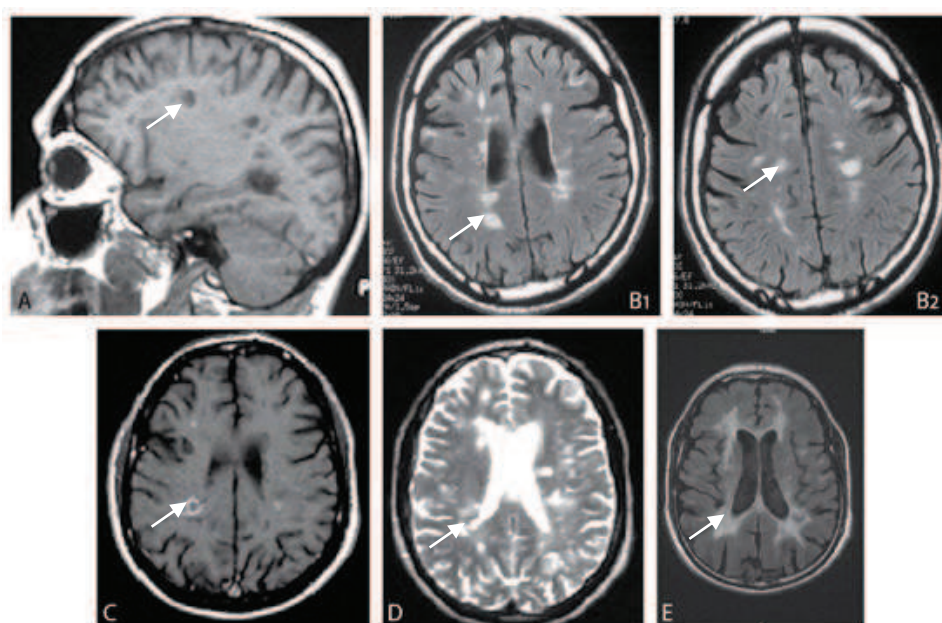


Figure 3 : Imagerie cérébrale dans la SEP

A : IRM en séquence T1 « trous noirs » dans la substance blanche. B : IRM en séquence FLAIR : hypersignaux à prédominance périventriculaire. C : IRM en séquence T1 avec injection de gadolinium : lésions périventriculaires. D : IRM en séquence T2 : hypersignaux à prédominance périventriculaire. E : IRM en séquence FLAIR chez un patient ayant une maladie évoluée : hypersignaux confluents de la substance blanche associés à une atrophie corticale. (Collège des Enseignants en Neurologie)





Figure 4 : Imagerie médullaire dans la SEP  
IRM en séquence T2. Multiples hypersignaux le long de la moelle cervicodorsale (flèches)(Collège des Enseignants en Neurologie)

La dissémination spatiale se traduit en IRM par l'existence de plusieurs lésions dans des localisations différentes. La dissémination temporelle est objectivée soit par l'apparition de nouvelles lésions sur des IRM successives, soit par l'existence simultanée de lésions réhaussées, donc récentes, et de lésions non réhaussées anciennes après l'injection de gadolinium (Bertrand *et al.* 2009).

#### 1.5.2.2. Etude du LCR

L'analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) par ponction lombaire (PL) n'est pas obligatoire lorsque la dissémination temporelle et spatiale est démontrée. Cependant, elle est systématiquement réalisée et reste indispensable en cas de présentation douteuse ou atypique. De plus, elle permet de mettre en évidence l'inflammation du SNC.

Elle montre une hyper-protéinorachie, le plus souvent inférieure à 1g / L, dans 25% des cas ; la présence de bandes oligoclonales d'IgG dans 80% des cas, une augmentation de l'indice gamma (rapport des quotients IgG LCR/sérum sur albumine LCR/sérum > 0,7) qui témoigne de manière indirecte de la synthèse intrathécale d'IgG et, enfin ; une hypercytose modérée (comprise entre 5 et 50 / mm<sup>3</sup>) dans un tiers des SEP.

Ces éléments sont évocateurs d'une SEP mais ne sont pas spécifiques (Cambier *et al.* 2007).

### 1.5.2.3. Critères diagnostiques

En 1983, Poser *et al.* ont établi les premiers critères diagnostiques de SEP en s'appuyant essentiellement sur la clinique et les résultats de la ponction lombaire (Poser *et al.* 1983). Ces critères ont été de nombreuses fois révisés depuis. Les critères McDonald 2010 placent les données de l'IRM au premier plan. Ces critères sont d'une grande sensibilité et permettent de poser le diagnostic de SEP dès la première IRM.

L'intérêt d'un diagnostic précoce est de pouvoir instaurer un traitement de fond au plus tôt et, potentiellement, éviter les complications à long terme de la maladie (Depaz *et al.* 2013). En effet, le bénéfice de l'instauration d'un traitement précoce a été démontré sur le taux de poussées à 5 ans, mais pas clairement sur la progression du handicap faute d'études contrôlées sur de longues périodes (Depaz *et al.* 2013).

Cependant, l'application de ces critères présente un risque important de diagnostic à « l'excès » de l'ordre de 13%.

Tableau 1 : critères de McDonald 2010 (Polman *et al.* 2011)

Présentations cliniques	Données supplémentaires afin de poser le diagnostic de SEP
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion ET un antécédent caractéristique de SEP (sémiologie, évolution)	Aucune
≥ 2 poussées avec signes cliniques objectifs d'une lésion	la dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre ≥ 1 lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périvericulaire, juxta-corticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire
1 poussée avec des signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions	La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés). - ou si le patient présente une nouvelle poussée 1 poussée avec des signes cliniques objectifs d'une lésion (SCI) La dissémination dans l'espace pourra être retenue si : - l'IRM montre ≥ 1 lésion dans 2 des 4 régions caractéristiques de SEP (périvericulaire, juxta-corticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non OU la présence d'une nouvelle lésion T2 et/ou d'une nouvelle lésion prenant le gadolinium (quel que soit le délai entre les deux clichés). - ou si le patient présente une nouvelle poussée
Aggravation progressive de symptômes neurologiques évocateurs de SEP (primaire progressive)	Présence d'une aggravation de la maladie sur un an (de manière rétrospective ou dans le cadre d'un suivi) ET deux des trois critères suivants : - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau encéphalique (≥1 lésion T2 dans au moins 1 région caractéristique de la SEP (périvericulaire, juxta-corticale, sous-tentorielle)) - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau médullaire (≥ 2 lésions T2 médullaires) - Mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (présence d'une augmentation de l'index IgG et/ou de bandes oligoclonales)
*si le patient présente une symptomatologie médullaire ou du tronc cérébral, la/les lésion(s) symptomatiques ne sont pas prises en compte dans ce calcul	

Tableau 2 : Critères IRM 2010 de Swanton de Dissémination Spatiale (DS)

La DS est démontrée par la présence d'au moins 1 lésion T2 dans au moins 2 des 4 zones suivantes :

- Périventriculaire
- Juxta-corticale
- Infra-tentorielle
- Moelle épinière

\* Une prise de gadolinium n'est pas requise pour la DS

\* En cas de syndrome du tronc cérébral ou de la moelle épinière, les lésions symptomatiques sont exclues des critères et ne contribuent pas au comptage des lésions.

Tableau 3 : Critères IRM 2010 de Dissémination Temporelle (DT)

La DT peut être démontrée par :

- 1- une nouvelle lésion T2 et/ou une prise de gadolinium sur le suivi IRM quel que soit le délai par rapport à l'IRM initiale
- 2- la présence simultanée de lésions asymptomatiques prenant le gadolinium et d'autres ne le prenant pas quel que soit le moment de la réalisation de l'IRM

## 1.6. Evolution de la maladie

### 1.6.1. Les différentes formes évolutives

Il existe trois formes d'évolution clinique de la SEP.

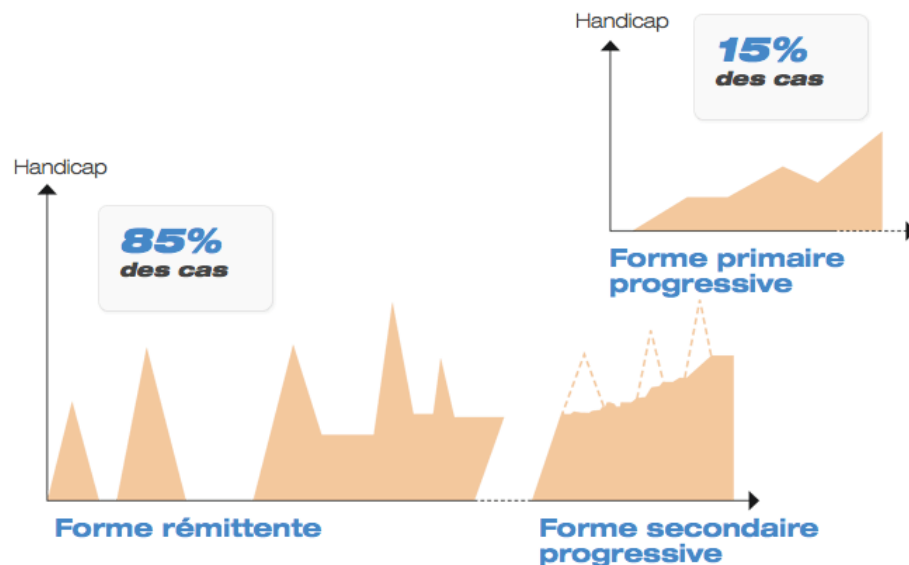


Figure 5 : Evolution du handicap au cours du temps dans les différentes formes de SEP (AFSEP 2011).

La SEP récurrente-rémittente (RR) est la forme clinique la plus courante. Elle concerne près de 85 % des patients. Elle est caractérisée par une évolution par poussées successives, espacées par des périodes de rémissions de durées variables. Durant ces phases de rémission, la récupération des troubles neurologiques observés pendant la poussée peut être totale ou partielle. La SEP RR évolue généralement, après un délai variable de 10 à 20 ans selon les individus, vers une SEP secondairement progressive (SP). Elle est caractérisée par une aggravation continue du handicap sur une période de 6 à 12 mois avec ou sans poussées (Bertrand, *et al.* 2009 ; Magy 2009).

La forme primaire progressive (PP) est le mode d'évolution le plus rare. Elle représente 15% des SEP. Elle concerne généralement les patients dont la maladie débute après 40 ans. La SEP PP est caractérisée par une progression continue de la maladie et ce, dès le début. Elle présente de temps en temps des périodes de stabilité qui ne permettent que des améliorations mineures et temporaires. Dans cette forme, les poussées aiguës sont difficiles à individualiser. L'aggravation du handicap s'installe progressivement avec un

déficit des fonctions neurologiques dès le début de la maladie (Bertrand *et al.* 2009 ; Magy 2009).

### 1.6.2. Les poussées

La SEP évolue généralement par poussées, qui sont définies par la survenue d'un ou de plusieurs signes neurologiques déficitaires persistant plus de 24 heures et survenant après une période de stabilité d'au moins un mois.

Les symptômes survenant lors des poussées sont le plus souvent des troubles sensitifs des membres, des troubles moteurs, des troubles de l'équilibre, une perte partielle ou complète de la vision ou encore une diplopie. Ces signes sont à distinguer des aggravations transitoires pouvant survenir dans un contexte d'épisode fébrile ou de fatigue.

Les poussées régressent après quelques jours ou quelques semaines. Elles peuvent guérir complètement ou laisser des séquelles. C'est l'accumulation de ces séquelles au cours du temps qui entraîne le handicap. La fréquence de ces poussées est variable et imprévisible même s'il faut noter qu'elles peuvent être favorisées par un événement tel qu'un traumatisme, une infection ou dans les trois mois du post-partum (Cambier *et al.* 2007).

### 1.6.3. Evolution et évaluation du handicap (Tableaux 4 et 5)

La progression du handicap est évaluée par le score EDSS (Expanded Disability Status Scale). Cette échelle prend principalement en compte l'examen neurologique et le périmètre de marche. Son score s'échelonne de 0 (aucun déficit) à 10 (décès lié à la SEP). Pour compléter ce score EDSS et mieux prendre en compte toutes les composantes de la maladie, d'autres échelles peuvent être utilisées. Elles sont soit spécifiques de la SEP comme, par exemple, l'échelle ISS (Incapacity Status Scale), soit directement empruntée du milieu rééducatif comme la Mesure d'Indépendance Fonctionnelle ou MIF (Béthoux 2005).

Tableau 4: Échelle de cotation du handicap ou Expanded Disability Status Scale (EDSS)  
(Kurtzke, 1983)

0	examen neurologique normal (tous les paramètres fonctionnels (PF) à 0 ; le niveau du PF mental peut être coté à 1)
1.0	pas de handicap, signes minimales d'un des PF (c'est-à-dire niveau 1 sauf PF mental)
1.5	pas de handicap, signes minimales dans plus d'un des PF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du PF mental)
2.0	handicap minimale d'un des PF (un niveau 2, les autres niveaux 0 ou 1)
2.5	handicap minimale dans deux PF (deux niveaux 2, les autres niveaux 0 ou 1)
3.0	handicap modéré d'un PF (un PF à 3, les autres à 0 ou 1) ou handicap léger au niveau de 3 ou 4 PF (3 ou 4 PF à 2, les autres à 0 ou 1), pas de problème de déambulation
3.5	pas de problème de déambulation mais handicap modéré dans un PF (1 PF à 3) et 1 ou 2 PF à 2 ; ou 2 PF à 3 ; ou 5 PF à 2
4.0	pas de problème de déambulation (sans aide), indépendant, debout douze heures par jour en dépit d'un handicap relativement sévère consistant en un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 mètres sans aide et sans repos.
4.5	déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale ; handicap relativement sévère, habituellement caractérisé par un PF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents. Capable de marcher 300 mètres sans aide et sans repos.
5.0	déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200 mètres ; handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours. (Habituellement, un PF est à 5, les autres à 0 ou 1 ; ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0)
5.5	déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100 mètres ; handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée
6.0	aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente, nécessaire pour parcourir environ 100 mètres avec ou sans repos intermédiaire
6.5	aide permanente et bilatérale (cane, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 mètres sans s'arrêter
7.0	ne peut marcher plus de 5 mètres avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant au moins douze heures par jour
7.5	incapable de faire quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique
8	essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne ; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée ; conserve la plupart des fonctions élémentaires ; conserve en général l'usage effectif des bras
8.5	confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires
9	patient grabataire ; peut communiquer et manger
9.5	patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler ni communiquer
10	décès lié à la SEP

Tableau 5 : Différents Paramètres Fonctionnels évalués dans l'EDSS et scores attribués à chaque paramètre fonctionnel (Kurtzke, 1983)

<p>0 Normale 1 Perturbée sans handicap 2 Handicap minimal 3 Paraparésie ou hémiparésie faible à modérée : monoparésie sévère 4 Paraparésie ou hémiparésie marquée:Quadriparésie marquée : quadriparésie modérée ou monoplégie 5 Paraplégie, hémiparésie ou quadriparésie marquée 6 Quadriplégie V Inconnue</p>	<p><u>FONCTION PYRAMIDALE</u></p>	<p>0 1 2 3 4 5 6 V</p>	<p><u>TRANSIT INTESTINAL ET URINAIRE</u></p> <p>0 Normal 1 Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses 2 Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence rare, constipation ou épisodes diarrhéiques 3 Incontinence urinaire fréquente 4 Nécessité d'une cathétérisation pratiquement constante 5 Incontinence urinaire 6 Incontinence urinaire et fécale V Inconnue</p>
<p>0 Normale 1 Perturbée sans handicap 2 Ataxie débutante 3 Ataxie du tronc ou d'un membre modérée 4 Ataxie sévère touchant tous les membres. L'ataxie ne permet pas la réalisation de mouvements coordonnés V Inconnue</p>	<p><u>FONCTION CEREBELLEUSE</u></p>	<p>0 1 2 3 4 5 V</p>	<p><u>FONCTION MENTALE</u></p> <p>0 Normale 1 Altération isolée (n'interfère pas avec le score EDSS) 2 Diminution légère de l'idéation 3 Diminution modérée de l'idéation 4 Diminution marquée de l'idéation 5 Démence V Inconnue</p>
<p>0 Normale 1 Perception des vibrations ou reconnaissance des figures dessinées sur la peau seulement diminuée 2 Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position et/ou diminution modérée de la perception des vibrations dans un ou deux membres ou diminution isolée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) dans 3 ou 4 membres 3 Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de position et/ou perte de la perception des vibrations dans un ou deux membres, ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres 4 Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de perception proprioceptive, isolées ou associées, dans 1 ou 2 membres, ou diminution modérée de la sensibilité au toucher et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres 5 Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres, ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps au-dessous de la tête 6 Perte de la sensibilité au-dessous de la tête V Inconnue</p>	<p><u>FONCTION SENSITIVE</u></p>	<p>0 1 2 3 4 5 6 V</p>	<p><u>FONCTION VISUELLE</u></p> <p>0 Normale 1 Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0,7 2 Œil atteint avec large scotome, acuité visuelle comprise entre 0,4 et 0,7 3 Œil atteint avec large scotome ou diminution modérée du champ, mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0,2 ou 0,3 4 Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité maximale (avec correction) de 0,1 ou 0,2 ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre œil de 0,3 au moins 5 Œil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (avec correction) inférieure à 0,1 ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre œil de 0,3 au moins 6 Niveau 5 plus acuité visuelle du meilleur œil de 0,3 au moins V Inconnue</p>
<p>0 Normale 1 Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle 2 Nystagmus modéré ou autre handicap modéré 3 Nystagmus sévère, faiblesse extra oculaire marquée ou handicap modéré au niveau d'autres nerfs crâniens 4 Dysarthrie ou autre handicap marqué 5 Dans l'impossibilité d'avalier ou de parler V Inconnue</p>	<p><u>FONCTION DU TRONC CEREBRAL</u></p>	<p>0 1 V</p>	<p><u>AUTRE</u></p> <p>0 Pas d'altération 1 Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier) Inconnue V Inconnue</p>



La progression du handicap au cours du temps est très variable selon les patients. L'évolution d'une SEP est donc difficile à prédire même si des facteurs pronostics favorables et défavorables ont pu être identifiés (Tableau 6).

Tableau 6 : Facteurs pronostiques cliniques (Moreau *et al.* 2009)

Pronostic favorable	Pronostic défavorable
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexe féminin</li> <li>• Début de la SEP : âge jeune</li> <li>• Début : forme rémittente</li> <li>• Récupération complète après une poussée</li> <li>• Long intervalle entre 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> poussée</li> <li>• Peu de poussées les 5 premières années</li> <li>• Délai prolongé avant l'atteinte de l'EDSS 4</li> <li>• Symptômes initiaux : NORB, troubles de la sensibilité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexe masculin</li> <li>• Début de la SEP : âge avancé</li> <li>• Début : forme progressive</li> <li>• Récupération partielle après une poussée</li> <li>• Court intervalle entre 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> poussée</li> <li>• Beaucoup de poussées les 5 premières années</li> <li>• Délai court avant l'atteinte de l'EDSS 4</li> <li>• Symptômes initiaux : troubles moteurs, vésicaux, mentaux, cérébelleux</li> </ul>

Néanmoins, malgré les traitements, le handicap finit inexorablement par progresser après quelques années. Cela serait dû à l'accumulation des lésions au sein du SNC et au fait qu'à un moment, les systèmes de compensation du cerveau seraient dépassés. De plus, après plusieurs années de maladie, les capacités de remyélinisation du SNC diminuent rendant plus difficile le maintien du fonctionnement des axones et, plus largement, la survie des neurones.

L'application des nouveaux critères diagnostiques et donc l'instauration de traitements précoces de 1<sup>ère</sup> puis de 2<sup>ème</sup> ligne, pourrait permettre de juguler plus tôt et de maintenir plus longtemps une rémission et ainsi espérer retarder voire diminuer le handicap à long terme (Depaz *et al.* 2013).

## 2. Prise en charge thérapeutique

### 2.1. Traitement des poussées

Le traitement de la poussée se fera après avis du neurologue ou du médecin traitant, après qu'il se soit assuré qu'il s'agisse d'une vraie poussée. Les signes neurologiques doivent survenir en dehors de tout contexte infectieux et être d'une durée supérieure à 24h.

Le seul traitement existant de cette phase aiguë de la SEP, consiste en l'administration de corticoïdes à fortes doses (1g/jour pendant 3 à 5 jours). Il ne s'agit pas d'une urgence thérapeutique, la prescription de corticoïdes permet simplement d'accélérer la récupération mais ne prévient en rien du risque de handicap à long terme. Un bilan pré-thérapeutique est nécessaire.

#### 2.1.1. Méthylprednisolone<sup>DCI</sup> - SOLUMEDROL<sup>®</sup>

Le SOLUMEDROL<sup>®</sup> est le corticoïde de référence utilisé pour le traitement de la poussée. Il peut être remplacé par de la bétaméthasone<sup>DCI</sup> CELESTENE<sup>®</sup> en cas d'allergie (LORSEP 2013). Les indications, mécanismes d'action et précautions d'emploi restent identiques.

##### 2.1.1.1. Substance médicamenteuse

La DCI du SOLUMEDROL<sup>®</sup> est la méthylprednisolone. Sa formule développée est la suivante.

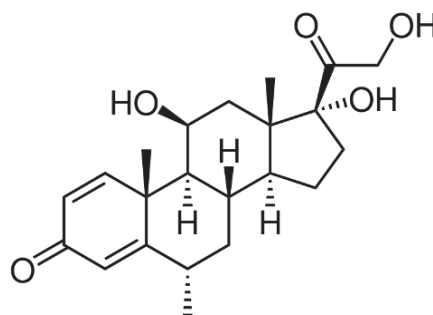


Figure 6 : Formule développée de la méthylprednisolone

Elle appartient à la classe des anti-inflammatoire stéroïdiens. C'est un glucocorticoïde.

#### *2.1.1.2. Caractéristiques*

La méthylprednisolone est présentée sous forme d'un hémisuccinate qui est soluble dans l'eau. Elle est injectée en IV. Sa diffusion est rapide et la molécule est largement distribuée dans les tissus ; elle traverse notamment la BHE. La méthylprednisolone est transformée au niveau du foie en métabolites inactifs. Ces métabolites hydrosolubles sont alors éliminés par voie urinaire. La demi-vie plasmatique de ce glucocorticoïde est de 3h30 mais elle n'est pas le reflet de la durée d'action. En effet, l'activité anti-inflammatoire s'exerce sur une période plus longue que la durée de présence de la méthylprednisolone dans le sang.

#### *2.1.1.3. Mécanisme d'action*

Les corticoïdes synthétiques comme la méthylprednisolone sont utilisés dans la SEP pour leur effet sur les processus inflammatoires et immunitaires. La méthylprednisolone a la propriété de diminuer la quantité de cellules immuno-actives au niveau du foyer inflammatoire, d'inhiber la phagocytose et de diminuer la sécrétion de prostaglandines. Elle diminue également la vasodilatation et stabilise les membranes lysosomiales.

#### *2.1.1.4. Indications thérapeutique dans la SEP*

Son indication thérapeutique est le traitement des exacerbations aiguës de la SEP (ANSM 2009).

Les glucocorticoïdes permettent de diminuer l'inflammation liée à la poussée. Ils diminuent généralement la sévérité et la durée de la poussée permettant une récupération plus rapide mais ils n'ont pas d'effets préventifs sur les prochaines poussées, ni sur les séquelles à long terme.

#### 2.1.1.5. *Effets indésirables*

Ils sont pour la plupart liés à l'effet physiologique des glucocorticoïdes. Les plus courants sont :

- des désordres hydro-électrolytiques : hypokaliémie, rétention hydrosodée, hypertension
- des troubles endocriniens et métaboliques
- des troubles musculo-squelettiques : atrophie musculaire, ostéoporose
- des troubles digestifs : ulcères
- des troubles neuropsychiques : euphorie, insomnie, excitation
- des troubles oculaires

#### 2.1.1.6. *Contre-indications*

Hormis une hypersensibilité au composant, les corticoïdes ne présentent que des contre-indications relatives :

- états infectieux
- certaines viroses
- patients diabétiques, hypertendus
- antécédents psychiatriques

#### 2.1.1.7. *Bilan pré-thérapeutique*

Le bilan pré-thérapeutique vise à s'assurer principalement que le patient ne présente pas d'infection. Un foyer infectieux pourrait être la cause de la poussée et contre-indiquerait l'usage des corticoïdes car ceux-ci diminuent la réponse immunitaire. Les examens à faire de façon systématique sont un ionogramme sanguin, une glycémie, une VS et une CRP, une NFS et un ECBU (Bertrand *et al.* 2009).

### 2.1.1.8. Mesures associées

#### 2.1.1.8.1. Médicamenteuses

Il peut être nécessaire d'associer à ce traitement certains médicaments visant à limiter les manifestations indésirables dues à l'utilisation des corticoïdes.

- MOPRAL® Oméprazole<sup>DCI</sup> pour le risque de survenue d'ulcères
- DIFFU K® Chlorure de potassium<sup>DCI</sup> pour les sujets à risque d'hypokaliémie
- STILNOX® Zolpidem<sup>DCI</sup> pour les insomnies conséquences de l'effet stimulant vis-à-vis du SNC

#### 2.1.1.8.2. Règles d'hygiène de vie

Il n'y a pas nécessité de suivre un régime sans sel strict mais il faut en limiter les apports en évitant les aliments à forte teneur en sel tels que la charcuterie ou le fromage et en ne resalant pas les plats à table. L'apport en sucre est également à limiter.

### 2.1.1.9. Posologie - Voie d'administration

Seule la présentation SOLUMEDROL® 1g en solution injectable dispose de l'AMM pour le traitement des poussées de la SEP.

SOLUMEDROL® 1g : poudre et solvant pour solution injectable en boîte de 1 flacon.

La méthylprednisolone est administrée à fortes doses par voie intraveineuse. La posologie pour le traitement d'une poussée sera d'1 gramme de méthylprednisolone par jour en 3 heures pendant trois jours (Conference de Consensus 2001). Cette cure de trois bolus sur trois jours doit s'effectuer en milieu hospitalier pour la première administration ; mais peut aussi, par la suite, être réalisée à domicile par un personnel qualifié (LORSEP 2013).

Ce médicament, dans cette présentation uniquement, est soumis à une prescription hospitalière.

### 2.1.2. Utilisation de la voie orale

L'administration par voie orale de méthylprednisolone n'a actuellement pas d'indication dans le traitement de la poussée. Un essai thérapeutique français (COPOUSEP) mené entre 2008 et 2013, a comparé l'usage d'1g de corticoïdes par voie orale et par intra veineuse pendant 3 jours. Le profil pharmacocinétique est linéaire quelle que soit la voie d'administration choisie. Il a montré qu'il n'y a pas de différence de l'amélioration clinique à 1 et 6 mois. Les effets indésirables et donc la tolérance étaient comparables, même si la voie orale favorisait l'agitation et les troubles du sommeil. Un « bolus » de 10 comprimés de méthylprednisolone 100mg par jour pendant 3 jours pourrait donc prochainement remplacer l'actuel traitement parentéral (Lepage *et al.* 2014).

## 2.2. Traitements de fond classique

Une fois le diagnostic de sclérose en plaque établi, un traitement de fond est instauré. Le but du traitement de fond est de diminuer le nombre de poussées, de prévenir la progression du handicap et de limiter le nombre de lésions visibles sur l'IRM cérébrale. L'arsenal thérapeutique disponible pour le traitement de fond était, récemment encore, assez limité. Il ne comprenait que des agents immunomodulateurs qui agissent sur des étapes de la réponse immune et des immunosuppresseurs qui diminuent la réponse immunitaire en général. Pour la plupart, il s'agit de médicaments contraignants, utilisant la voie parentérale et donc pouvant compromettre l'adhésion du patient à long terme au suivi de son traitement de fond.

### 2.2.1. Immunomodulateurs

#### 2.2.1.1. Acétate de glatiramère<sup>DCI</sup>-COPAXONE<sup>®</sup>

La COPAXONE<sup>®</sup> dispose de l'AMM pour le traitement de la SEP depuis mars 2004.

##### 2.2.1.1.1. Substance médicamenteuse

La COPAXONE<sup>®</sup> a pour DCI l'acétate de glatiramère. C'est un acétate de polypeptides synthétiques comprenant quatre acides aminés naturels : acide L-glutamique, L-alanine, L-tyrosine et L-lysine. Sa formule développée est la suivante :

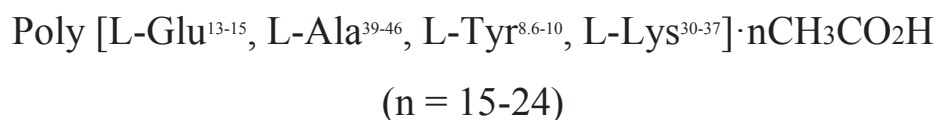


Figure 7 : Formule développée de l'acétate de glatiramère (Teva 2011)

L'acétate de glatiramère est préparé par réaction chimique des dérivés activés de ces quatre acides aminés. Ces quatre acides aminés ne sont pas en même proportion et leur fraction molaire moyenne se chiffre comme suit : L-Glu 0,140; L-Ala 0,427; L-Tyr 0,095 et L-Lys 0,338.

La COPAXONE<sup>®</sup> appartient à la classe thérapeutique des immunomodulateurs.

#### 2.2.1.1.2. Caractéristiques métaboliques

L'acétate de glatiramère est une molécule légèrement soluble dans l'eau. Après son injection en SC, une fraction importante de la dose thérapeutique est hydrolysée localement en petits fragments. La dose est absorbée rapidement et passerait dans la circulation lymphatique sous forme intacte ou hydrolysée. De plus, il est possible qu'une partie du produit intact passe dans la circulation générale. Les taux sériques de l'acétate de glatiramère ou de ses métabolites chez le volontaire sain après l'administration en SC d'une dose quotidienne de 60mg d'acétate de glatiramère sont faibles ou non détectables (*Vidal 2015 le dictionnaire. 2015*).

#### 2.2.1.1.3. Mécanisme d'action

Son mécanisme d'action n'est pas entièrement élucidé. L'acétate de glatiramère diminuerait le processus immunologique responsable de la pathogenèse de la maladie. Il induirait et activerait en périphérie des lymphocytes T régulateurs. Il agirait aussi au niveau de la sécrétion intracérébrale de cytokines anti-inflammatoires.

L'acétate de glatiramère permet de réduire de 30% la fréquence des poussées et aurait un effet sur le handicap à long terme.

#### 2.2.1.1.4. Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué en première intention dans le traitement de la SEP récurrente/rémittente après deux poussées survenues au cours des deux années précédentes (ANSM 2013). Il est aussi indiqué chez les patients ayant présenté un seul événement démyélinisant et à haut risque de développer une SEP (Haute Autorité de Santé 2011).



#### 2.2.1.1.5. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- intolérance cutanée, douleurs au point d'injection
- asthénie, nausée, malaise
- syndromes pseudo-grippaux
- troubles dépressifs, anxieux
- phénomènes allergiques, rash cutanés

#### 2.2.1.1.6. Contre-indications

La COPAXONE® est contre indiquée en cas de :

- hypersensibilité à l'acétate de glatiramère
- chez la femme enceinte

#### 2.2.1.1.7. Bilan pré-thérapeutique et surveillance

Avant l'instauration d'un traitement par l'acétate de glatiramère, il est nécessaire d'effectuer un certain nombre d'examens biologiques. Une prise de sang sera donc réalisée avec une NFS et un bilan hépatique complet (ALAT, ASAT et  $\gamma$ -GT). Ces examens seront à pratiquer de façon régulière après l'instauration du traitement (Teva 2011).

La surveillance régulière clinique et biologique vise à détecter au plus tôt des effets indésirables rares mais graves tels que l'insuffisance hépatique qui conduiraient à un arrêt du traitement.

#### 2.2.1.1.8. Mesures associées

Il est aussi nécessaire de mettre en place, au préalable, une contraception efficace chez les patientes.

#### 2.2.1.1.9. Posologie - Voie d'administration

L'acétate de glatiramère est commercialisé par le laboratoire Teva sous la forme de :

- COPAXONE® acétate de glatiramère 20mg/ml, solution injectable en seringues pré-remplies  
Boîte de 28 seringues contenant 1mL

Ce médicament doit être conservé au réfrigérateur. Il peut être conservé à température ambiante pendant une durée d'1 mois au maximum.

La posologie du traitement par COPAXONE® est de 20mg par jour en injection sous-cutanée. Les patients doivent être formés aux techniques d'auto-injection par un professionnel de santé. Ils devront choisir un site d'injection différent chaque jour pour limiter les risques de réaction au point d'injection. Les différentes zones d'injection sont récapitulées dans la figure ci-dessous (Teva 2014).

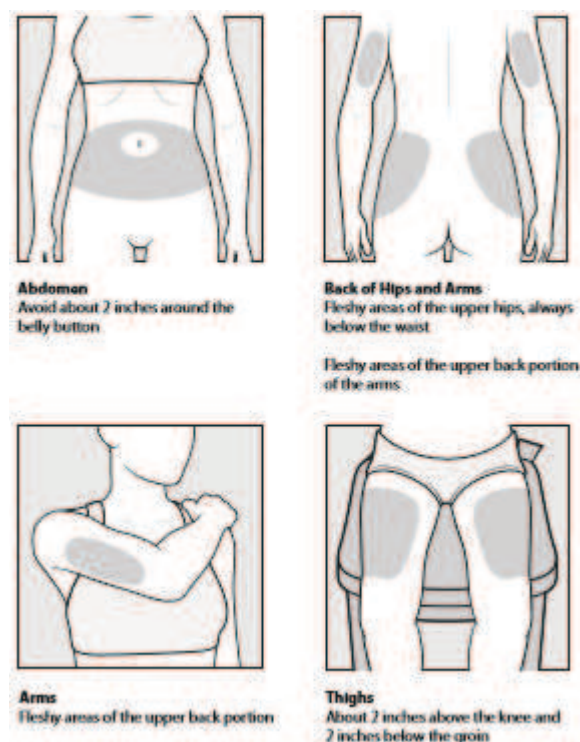


Figure 8 : Sites d'injection pour le traitement par COPAXONE®

C'est un médicament d'exception (Annexe 1) dont la prescription est réservée aux neurologues.

### 2.2.1.2. Interférons (IFN)

Les interférons sont des médicaments disposant d'AMM pour le traitement de la SEP depuis 1995 pour la spécialité la plus ancienne. Plusieurs spécialités sont disponibles sur le marché. Elles ont toutes la même utilisation. Seul le PLEGRIDY® est d'apparition plus récente et a un profil particulier.

#### 2.2.1.2.1. Substances médicamenteuses

Les IFN appartiennent à une famille de petites glycoprotéines appelées cytokines qui sont sécrétées naturellement par certaines cellules de l'organisme en quantités infinitésimales.

Quatre spécialités à base d'IFN  $\beta$  sont actuellement sur le marché pour le traitement de la SEP.

##### ➤ A base d'interférons bêta-1a :

- REBIF® : IFN  $\beta$ -1a recombinant obtenu par génie génétique à partir de cellules CHO (Chinese Hamster Ovary). Il comprend 166 acides aminés (aa), pour un poids moléculaire d'environ 22 500 Daltons (Da), et un fragment de glucide fixé sur l'Asparagine 80. Il est semblable à l'IFN bêta humain naturel.
- AVONEX® : INF  $\beta$ -1a recombinant est une glycoprotéine obtenue par génie génétique à partir de cellules CHO et est identique à celui du Rebif®.
- PLEGRIDY® : Sa DCI est le peginterféron bêta-1a. Cet IFN bêta-1a est similaire à l'IFN bêta-1a humain et est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois. Puis, il est conjugué à une molécule de méthoxy poly(éthylène glycol)-O-2-méthyl propionaldéhyde de 20 000 Da au niveau du groupe alpha-aminé du résidu d'acide aminé en position N-terminal. Le taux de substitution est de 1 mole de polymère pour 1 mole de protéine

##### ➤ A base d'interférons $\beta$ -1b :

- BETAFERON® IFN $\beta$ -1b recombinant produit par génie génétique à partir d'une souche d'*Escherichia coli* ayant reçu l'ADN lui permettant de le produire. La protéine obtenue est composée de 165 aa, pour un poids moléculaire

d'environ 18 500 daltons, et diffère de l'IFN naturel par l'absence de fragment glucidique.

- EXTAVIA® : IFN $\beta$ -1b recombinant produit par génie génétique à partir d'une souche d'*Escherichia coli* ayant reçu l'ADN lui permettant de le produire. La protéine obtenue est composée de 165 aa, pour un poids moléculaire d'environ 18 500 Da, et diffère de l'IFN naturel par l'absence de fragment glucidique.

Ces molécules sont classées dans le groupe pharmacothérapeutique des cytokines et interférons.

#### 2.2.1.2.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

L'IFN- $\beta$  est une protéine pour laquelle la voie métabolique passe par la dégradation en peptides de petite taille et en acides aminés à l'aide d'enzymes protéolytiques largement répandues. Son devenir dans l'organisme est difficile à suivre.

Le PLEGRIDY® est «pégylé», c'est-à-dire fixé sur du polyéthylène-glycol. Il va donc présenter une diminution de la vitesse d'élimination de l'organisme. La réponse à cet interféron est maintenue pendant 15 jours contre 4 jours pour la version non pégylé. Ainsi, le médicament pourra être administré moins souvent.

#### 2.2.1.2.3. Mécanisme d'action

Il existe différentes sortes d'interférons qui possèdent des propriétés immunomodulatrices, antivirales et antiprolifératives. Ceux qui nous intéressent ici sont les IFN  $\beta$  qui sont particulièrement actifs dans la réduction des phénomènes inflammatoires (Agence européenne du médicament 2014-2015). Il est donc établi que les IFN  $\beta$  se lient au récepteur de type I de l'IFN à la surface des cellules. Cela induit une régulation de l'expression du gène sensible à l'IFN et se traduit par les effets biologiques suivants :

- augmentation de la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10, IL-27)
- diminution des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ )
- inhibition de la migration des cellules T activées à travers la BHE

La physiopathologie de la SEP n'étant pas clairement élucidée, il n'est pas possible d'être certain du mécanisme d'action de ces spécialités dans cette pathologie.

Les IFN  $\beta$  permettent de réduire de 30% la fréquence des poussées et auraient un effet sur le handicap à long terme.

#### 2.2.1.2.4. Indications thérapeutiques

Les interférons sont des médicaments de 1<sup>ère</sup> ligne indiqués dans la SEP de type récurrente/rémittente dans les mêmes conditions que la COPAXONE®. Il s'agit d'une alternative thérapeutique à l'utilisation de cette dernière.

#### 2.2.1.2.5. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont communs aux différentes sortes d'IFN  $\beta$  et sont :

- syndrome pseudo-grippal et inflammation au site d'injection
- prurit, éruption cutanée, alopecie
- dépression, insomnie
- perturbation de la formule leucocytaire, anémie
- augmentation asymptomatique des transaminases
- troubles thyroïdiens
- crises d'épilepsie
- réactions d'hypersensibilité

#### 2.2.1.2.6. Contre-indications

Le traitement par IFN  $\beta$  ne doit pas être débuté chez la femme enceinte. Il est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à l'IFN  $\beta$  naturel ou recombinant ou si il y a des antécédents de dépression sévère.

#### 2.2.1.2.7. Bilan pré-thérapeutique et surveillance

Avant l'instauration d'un traitement par IFN, il est nécessaire d'effectuer un certain nombre d'examen biologiques. Une prise de sang sera donc réalisée avec une NFS, un bilan

hépatique (ALAT, ASAT et  $\gamma$ -GT) et un bilan de la fonction rénale. Ces examens seront à pratiquer de façon régulière après l'instauration du traitement. Chez les patients ayant des antécédents ou des signes de dysfonctionnement thyroïdien, un bilan thyroïdien sera également à faire de façon régulière (Agence européenne du médicament 2014-2015).

La surveillance régulière clinique et biologique vise à détecter au plus tôt des effets indésirables rares mais graves tels que les microangiopathies thrombotiques, l'insuffisance hépatique ou l'insuffisance rénale qui conduiraient à un arrêt du traitement.

#### 2.2.1.2.8. Mesures associées

Il est recommandé de prendre un analgésique antipyrétique de type paracétamol avant chaque injection pour limiter les symptômes pseudo-grippaux liés à l'administration du traitement (Agence européenne du médicament 2014-2015).

Chez les femmes en âge de procréer, il faut instaurer au préalable un moyen de contraception approprié.

#### 2.2.1.2.9. Posologie - Voie d'administration

Tous ces IFN sont administrés par voie parentérale, sous-cutanée ou intramusculaire, à des posologies différentes selon les spécialités :

- BETAFERON<sup>®</sup> interféron beta-1b est commercialisé par le laboratoire Schering sous la forme
  - BETAFERON<sup>®</sup> 250 $\mu$ g/mL poudre et solvant pour solution injectable en boîte de 15

La dose est de 250 $\mu$ g tous les 2 jours en SC (Agence européenne du médicament 2014).

- EXTAVIA<sup>®</sup> interféron beta-1b est commercialisé par Novartis sous la forme
  - EXTAVIA<sup>®</sup> 250 $\mu$ g/mL poudre et solvant pour solution injectable en boîte de 15

La dose est de 250 $\mu$ g tous les 2 jours en SC (Agence européenne du médicament 2015).

- REBIF<sup>®</sup> interféron beta-1a est commercialisé par le laboratoire Merck Serono. Il est disponible sous différentes formes et différentes concentrations
  - Seringues pré-remplies d'une solution pour injection
    - REBIF<sup>®</sup> 22µg/0,5mL boîte de 3 seringues
    - REBIF<sup>®</sup> 44µg/0,5mL boîte de 3 seringues
  - Stylos pré-remplies d'une solution pour injection
    - REBIF<sup>®</sup> 22µg/0,5mL boîte de 12
    - REBIF<sup>®</sup> 44µg/0,5mL boîte de 12
  - Cartouches pré-remplies d'une solution pour injection à utiliser avec le dispositif d'auto-injection Rebismart<sup>®</sup> ou l'injecteur stylo réutilisable Rebiside<sup>®</sup>
    - REBIF<sup>®</sup> 22µg/0,5mL boîte de 4 cartouches
    - REBIF<sup>®</sup> 44µg/0,5mL boîte de 4 cartouches

La dose (selon la tolérance) est de 22µg à 44µg 3 fois par semaine en SC (Agence européenne du médicament 2014). Ces médicaments doivent être conservés au réfrigérateur.

- AVONEX<sup>®</sup> interféron beta-1a est commercialisé par Biogen Idec et est disponible sous deux formes
  - AVONEX<sup>®</sup> 30µg/0,5mL solution injectable boîte de 4 seringues
  - AVONEX<sup>®</sup> 30µg/0,5mL solution injectable boîte de 4 stylos

La dose est de 30µg une fois par semaine en IM (Agence européenne du médicament 2014). Ces médicaments doivent être conservés au réfrigérateur. La conservation à température ambiante est possible pendant une durée maximale d'une semaine.

- PLEGRIDY<sup>®</sup> dispose d'une AMM depuis juillet 2014. Il est commercialisé par le laboratoire Biogen Idec sous différentes spécialités :
  - PLEGRIDY<sup>®</sup> 63 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.
  - PLEGRIDY<sup>®</sup> 94 microgrammes, solution injectable en seringue préremplie.
  - PLEGRIDY<sup>®</sup> 125 microgrammes, solution injectable en stylo prérempli.

L'instauration du traitement se fait à doses progressives selon le calendrier suivant :

Dose	Calendrier	Quantité (µg)
Dose 1	Jour 1	63
Dose 2	Semaine 2	94
Dose 3	Semaine 4	125

Cette augmentation progressive des doses vise à atténuer les effets indésirables de type symptômes pseudo-grippaux. La posologie recommandée de PLEGRIDY® est par la suite de 125µg en injection SC toutes les 2 semaines (Agence européenne du médicament 2014).

Les patients doivent être formés aux techniques d'auto-injection par un personnel médical compétent. Ils devront veiller à changer de site d'injection entre chaque dose pour limiter les réactions liées à la piqûre. Les différentes zones d'injection à utiliser pour les injections en SC sont celles présentées sur la figure 8. Pour l'Avonex qui s'injecte en IM, le site d'administration recommandé est le muscle droit de la cuisse face antérieure. Il faudra également alterner chaque semaine la zone d'injection.

Ce sont des médicaments d'exception (Annexe 1) dont la prescription est réservée aux médecins spécialistes en neurologie.



## 2.2.2. Immunosuppresseurs

### 2.2.2.1. *Natalizumab*<sup>DCI</sup>-TYSABRI®

Le TYSABRI® est un agent immunosuppresseur dont l'AMM date de juin 2006 (afssaps 2011).

#### 2.2.2.1.1. Substance médicamenteuse

La DCI du TYSABRI® est le natalizumab. Il s'agit d'un anticorps anti- $\alpha$ 4 intégrine humanisé recombinant. Il est obtenu par génie génétique grâce à une lignée cellulaire d'origine murine.

Il appartient à la sous-classe des immunoglobulines gamma et est constitué de deux chaînes lourdes et deux chaînes légères liées par quatre ponts disulfures.

Le TYSABRI® est classé dans les immunomodulateurs sélectifs.

#### 2.2.2.1.2. Caractéristiques

Le natalizumab est une protéine pour laquelle la voie métabolique passe par la dégradation en peptides de petite taille et en acides aminés à l'aide d'enzymes protéolytiques largement répandues. Son devenir dans l'organisme est difficile à suivre.

#### 2.2.2.1.3. Mécanisme d'action

Le natalizumab inhibe sélectivement les intégrines, molécules d'adhésion fortement exprimées à la surface des leucocytes à l'exception des neutrophiles, au niveau de la sous-unité  $\alpha$ 4. L'inhibition de ces molécules empêche la migration de certains leucocytes à travers la BHE vers les zones inflammatoires. Le natalizumab réduirait les réactions inflammatoires en cours dans les tissus pathologiques et inhiberait le recrutement ultérieur de cellules immunitaires dans les tissus inflammatoires.

Le natalizumab montre une réduction de 68% de la fréquence des poussées et de 40% de la progression du handicap à court terme.

#### 2.2.2.1.4. Indications thérapeutiques

Le TYSABRI® est indiqué en seconde intention dans les SEP récurrentes-rémittentes agressives malgré un traitement de fond par IFN ou acétate de glatiramère. Il est également indiqué en première intention chez les patients présentant une SEP récurrente-rémittente sévère et d'évolution rapide c'est à dire chez les patients ayant eu au moins 2 poussées invalidantes au cours de l'année précédente associées à des signes sur l'IRM cérébrale (ANSM 2013).

#### 2.2.2.1.5. Effets indésirables

Les effets indésirables plus courants sont :

- réactions d'hypersensibilité
- apparition d'anticorps anti natalizumab persistants
- risque d'atteinte hépatique
- risque de cancers

Les patients doivent recevoir une information complète concernant le risque d'apparition d'effets indésirables graves mais rares tels que la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ou le syndrome de reconstitution immunitaire pouvant faire suite à une LEMP. Le risque de LEMP augmente en fonction de 3 critères : la durée de traitement (>2ans), la prise antérieure d'immunosuppresseur, une sérologie du virus JC positive.

#### 2.2.2.1.6. Contre-indications

Le TYSABRI® est contre-indiqué dans les cas de :

- hypersensibilité au produit
- leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP, liée à la réactivation du virus JC au sein du SNC)
- tout état lié à une immunodépression
- association avec les IFN ou l'acétate de glatiramère.
- cancers évolutifs
- enfants

#### 2.2.2.1.7. Bilan pré-thérapeutique et surveillance

Le traitement par natalizumab nécessite la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique. Le neurologue doit avoir un examen IRM récent. Il devra aussi faire pratiquer une sérologie anti-virus JC qui constitue le principal facteur de risque de LEMP. Une sérologie positive ne constitue pas une contre-indication au traitement mais doit être prise en compte dans la balance bénéfice-risque.

Le neurologue doit également s'assurer que le patient n'est pas en immunodépression. Le bilan biologique comprendra une NFS, un dosage des immunoglobulines, une numération des L<sub>T</sub> CD4 et CD8 et L<sub>B</sub> et une sérologie VIH.

Enfin, le neurologue devra vérifier l'absence de tuberculose latente ou en cours d'évolution par un interrogatoire du patient, un IDR et une radiographie du thorax.

La surveillance se fait tous les mois avant chaque injection. La surveillance sert essentiellement à évaluer l'efficacité du traitement, sa tolérance, les signes d'infection et tout signe évocateur d'une LEMP.

#### 2.2.2.1.8. Mesures associées

Une carte informative sur le TYSABRI® est remise au patient par son médecin. Elle donne des informations sur la sécurité d'emploi du TYSABRI®, le nom et les coordonnées du médecin à contacter en cas de besoin. Le patient doit présenter cette carte à tout

professionnel de santé et doit la garder toujours sur lui. En parallèle, le neurologue remet au patient une brochure d'information sur le TYSABRI®. Le neurologue fait également signer un formulaire de consentement au traitement où le patient déclare avoir lu et compris les risques liés au traitement par TYSABRI®.

Après 2 ans de traitement par TYSABRI®, le rapport bénéfice/risque du médicament doit être réévalué avant d'envisager la poursuite de son utilisation. Un nouveau consentement sera signé.

#### 2.2.2.1.9. Posologie - Voie d'administration

Le TYSABRI® est commercialisé par le laboratoire Biogen Idec sous la forme :

- TYSABRI® natalizumab 300mg dans un flacon de 15 mL, concentré pour perfusion intraveineuse.

La posologie est de 300mg de natalizumab en perfusion lente d'1H toutes les 4 semaines. Ce traitement est réalisé exclusivement à l'hôpital, dans un établissement disposant d'une IRM et du matériel nécessaire à une prise en charge d'une éventuelle réaction allergique. La surveillance du patient est obligatoire pendant toute la durée de la perfusion et pendant l'heure qui suit.

Le TYSABRI® est un médicament réservé à l'usage hospitalier. Sa prescription est réservée aux spécialistes en neurologie et nécessite une surveillance renforcée.

### 2.2.2.2. Mitoxantrone<sup>DCI</sup>-ELSEP<sup>®</sup>

La mitoxantrone est indiquée dans la SEP depuis octobre 2003 sous le nom de spécialité ELSEP<sup>®</sup>. La molécule était déjà utilisée depuis plus de 20 ans en cancérologie sous le nom de spécialité Novantrone<sup>®</sup> (Haute Autorité de Santé 2004).

#### 2.2.2.2.1. Substance médicamenteuse

La DCI de L'ELSEP<sup>®</sup> est la mitoxantrone. C'est une anthracènedione dont la formule est la suivante.

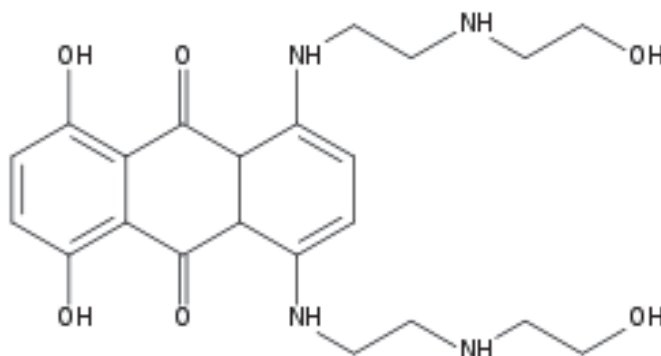


Figure 9 : Formule développée de la mitoxantrone

L'ELSEP<sup>®</sup> est un agent antinéoplasique cytostatique de la famille des anthracyclines. La mitoxantrone est connue en cancérologie pour son activité intercalante au niveau de l'ADN. Elle est utilisée dans la SEP pour son activité immunosuppressive.

#### 2.2.2.2.2. Caractéristiques métaboliques

La mitoxantrone n'est pas absorbée par voie orale. Après administration intraveineuse, elle se concentre dans les éléments figurés du sang puis est intensément diffusée au niveau tissulaire où elle persiste très longtemps notamment au niveau du foie, du pancréas et de la thyroïde. La mitoxantrone ne passe pas la BHE. Elle est transformée au niveau du foie en deux métabolites principaux. L'élimination se fait majoritairement par voie biliaire mais aussi par voie urinaire.

#### 2.2.2.2.3. Mécanisme d'action

Son mécanisme d'action dans la SEP a plusieurs composantes. La mitoxantrone supprime la prolifération des cellules T, B et des macrophages. Elle perturbe la présentation antigénique, elle diminue la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, elle augmente la fonction des cellules T régulateurs et elle inhibe la production d'anticorps par les plasmocytes. Enfin, elle préserve la myéline (Schluep *et al.* 2005).

La réduction de l'activité clinique de la maladie est de 70% avec la mitoxantrone et elle diminue la progression du handicap à court terme.

#### 2.2.2.2.4. Indication thérapeutique

L'ELSEP® est indiqué en traitement de 3<sup>ème</sup> ligne dans les formes agressives de SEP de type RR ou dans les SEP de type secondairement progressives. Les patients concernés sont ceux ayant eu 2 poussées avec séquelles durant l'année précédente avec lésion sur l'IRM ou une progression de 2 points à l'EDSS durant l'année précédente avec lésion sur l'IRM (ANSM 2012).

L'ELSEP® est le seul médicament disposant d'une AMM pour le traitement des formes agressives de SEP (Haute Autorité de Santé 2004).

#### 2.2.2.2.5. Effets indésirables

La toxicité de la mitoxantrone est importante, aussi bien à court et à long terme. Les effets indésirables pouvant survenir sont une toxicité hématologique, une toxicité cardiaque, une alopecie, une aménorrhée pouvant persister, des nausées et des vomissements.

#### 2.2.2.2.6. Contre-indications

L'ELSEP® est contre-indiqué en cas de :

- hypersensibilité au produit
- chez les patients ayant déjà reçu de la mitoxantrone ou des anthracyclines
- cardiopathies
- hémopathies
- grossesse ou allaitement
- en association avec le vaccin contre la fièvre jaune
- insuffisance hépatique

#### 2.2.2.2.7. Bilan pré-thérapeutique

Avant le début de traitement par l'ELSEP®, le neurologue devra faire pratiquer un bilan hépatique avec un TP, albuminémie, phosphatases alcalines, bilirubine et transaminases. Un bilan cardiaque sera également demandé avec notamment une échographie. Une NFS et un test de grossesse par dosage des  $\beta$ -HCG plasmatiques sont également réalisés. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception efficace le mois précédent le début de traitement, pendant toute la durée du traitement et dans les 3 mois suivants l'arrêt du traitement.

Le neurologue doit recueillir l'accord de soins du patient après l'avoir informé des risques de toxicité importants liés à l'administration de l'ELSEP® notamment sur la survenue de leucémies aiguës myéloïdes pouvant être fatales, d'insuffisance cardiaque congestive, d'aménorrhée et de toxicité sur l'ADN.

#### 2.2.2.2.8. Surveillance

Les effets toxiques pouvant survenir à court et à long terme, la surveillance biologique du patient se fera au cours du traitement par ELSEP® mais aussi pendant les cinq années qui suivent.

Une surveillance cardiaque est donc instaurée en faisant une échographie cardiaque après la 6<sup>ème</sup> perfusion puis une fois par an pendant 5 ans.

Une surveillance de la NFS et des plaquettes est systématique avant chaque perfusion et au 10<sup>ème</sup> jour après. Si une neutropénie ou une thrombopénie est détectée, la perfusion suivante sera différée jusqu'à normalisation. Des contrôles sont effectués 1 mois après la dernière perfusion d'ELSEP® puis tous les 3 mois pendant 5 ans (ANSM 2012).

Chez les femmes en âge de procréer, un test de grossesse par dosage des  $\beta$ -HCG plasmatique doit être réalisé tous les mois et pendant les 3 mois qui suivent le traitement.

#### 2.2.2.2.9. Posologie - Voie d'administration

L'ELSEP® est commercialisée par le laboratoire Meda Pharma sous la forme :

- ELSEP® mitoxantrone 20mg/10ml en solution à diluer pour perfusion en flacon de 10ml

Le protocole de traitement par ELSEP® recommande une dose de 12mg/m<sup>2</sup> une fois par mois sans dépasser la dose de 20mg par perfusion. La durée de traitement est de 6 mois au maximum avec donc une dose cumulée totale d'au maximum 120 mg. Le traitement est donc limité à 6 perfusions par patient et ne pourra jamais être ré-administré après.

Comme la mitoxantrone est un médicament cytotoxique sa manipulation et son administration doivent se faire par du personnel spécialisé. La solution de mitoxantrone est diluée puis introduite dans la tubulure d'une perfusion déjà en cours pendant une durée de 5 à 15 minutes au minimum.

L'ELSEP® est un médicament réservé à l'usage hospitalier dont la prescription et réservée aux spécialistes en neurologie.



### 2.2.2.3. Médicaments hors AMM

#### 2.2.2.3.1. Azathioprine<sup>DCI</sup>-IMUREL<sup>®</sup> (hors AMM)

L'IMUREL<sup>®</sup> est un immunosuppresseur, dérivé nitro imidazole de la 6-mercaptopurine (ANSM 2010).

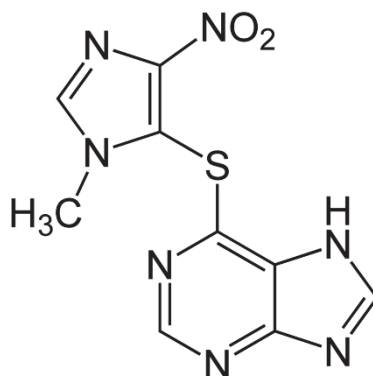


Figure 10 : Formule développée de l'azathioprine

Il est utilisé dans de nombreuses pathologies auto-immunes. Il ne dispose pas d'AMM pour le traitement de la SEP. L'IMUREL<sup>®</sup> est néanmoins utilisé dans certains protocoles dans le traitement des formes progressives d'emblée de SEP pour lesquelles il n'y a, à ce jour, aucun traitement (Bertrand *et al.* 2009). L'IMUREL<sup>®</sup> est donné à une dose de 2mg/kg/jour. Les effets indésirables de l'azathioprine sont principalement des troubles gastro-intestinaux, hématologiques et hépatiques.

Les études sur l'azathioprine montrent une réduction des poussées mais pas d'effet au long cours sur la progression du handicap. Cependant, ces études ont été réalisées sur de trop petits groupes de patients et présentant des formes de SEP différentes pour pouvoir en tirer des conclusions.

#### 2.2.2.3.2. Cyclophosphamide <sup>DCI</sup>-ENDOXAN<sup>®</sup> (hors AMM)

L'ENDOXAN<sup>®</sup> est un agent alkylant. Il empêche la séparation et la réplication de l'ADN par la formation de ponts entre deux chaînes d'ADN. Il possède également une action immunosuppressive.

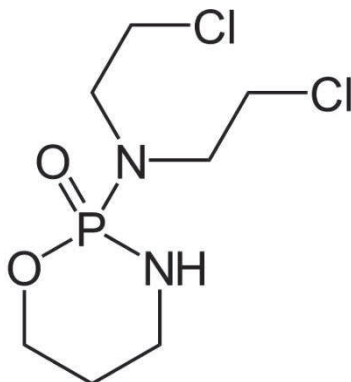


Figure 11 : Formule développée du cyclophosphamide

L'ENDOXAN<sup>®</sup> est couramment indiqué dans le traitement de certaines hémopathies malignes et certaines tumeurs solides. Il peut être utilisé à faible dose dans le traitement de certaines maladies auto-immunes (telles que la PR, granulomatose de Wegener, certains lupus érythémateux aigus disséminés). L'ENDOXAN<sup>®</sup> n'a donc pas l'AMM dans la SEP mais est utilisé dans les cas de SEP progressives d'emblée. La posologie est de 500mg à 1500mg d'ENDOXAN<sup>®</sup> dilué dans du NaCl 0,9%. La perfusion est réalisée en milieu hospitalier et doit durer 1h. Ce traitement se fait par cure mensuelle ou trimestrielle selon la tolérance et l'efficacité (*Protocole Endoxan<sup>®</sup> (cyclophosphamide) dans la sclérose en plaques 2013*). Les effets indésirables les plus couramment observés sont des anomalies de la formule sanguine, des nausées et vomissements, une alopecie, des troubles hépatiques et un arrêt de la gamétogenèse et une toxicité vésicale (ANSM 2005).

### 2.2.2.3.3. Mycophénolate mofétil <sup>DCI</sup>-CELLCEPT<sup>®</sup> (hors AMM)

Le CELLCEPT<sup>®</sup> est un immunosuppresseur qui agit en bloquant l'enzyme inosine monophosphate déshydrogénase qui intervient dans la fabrication de l'ADN et est particulièrement impliquée dans la production des lymphocytes. Le CELLCEPT<sup>®</sup> réduit donc la multiplication des lymphocytes (Agence européenne du médicament 2015).

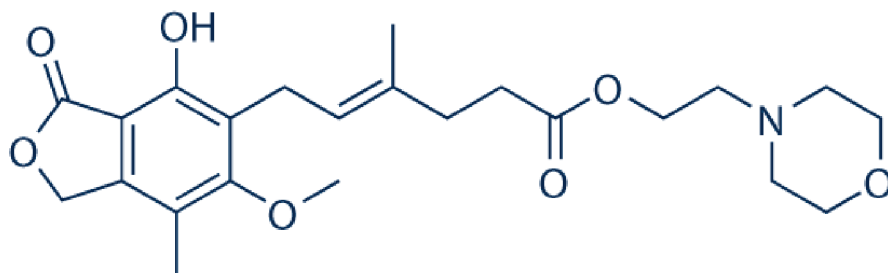


Figure 12 : Formule développée du mycophénolate mofétil

Le CELLCEPT<sup>®</sup> est indiqué dans la prévention du rejet d'organes chez les patients transplantés rénaux, cardiaques ou hépatiques. Ce médicament ne dispose pas d'AMM dans le traitement de la SEP. Le CELLCEPT<sup>®</sup> est utilisé dans le traitement des SEP SP ou progressives d'emblée à la dose de 2g par jour par voie orale. Les effets indésirables survenant le plus souvent sont des troubles gastro-intestinaux, une toxicité hématologique et les risques liés à l'immunodépression.

Les études menées sur le CELLCEPT<sup>®</sup> dans le traitement de la SEP n'ont pas permis de conclure sur l'efficacité de la molécule dans la SEP (Xiao *et al.* 2014).

#### 2.2.2.3.4. Méthotrexate<sup>DCI</sup> (hors AMM)

Le méthotrexate est un antimétabolite du groupe des antifolates. C'est un inhibiteur compétitif de l'enzyme dihydrofolate-réductase qui intervient dans une étape de la synthèse de l'ADN (ANSM 2011).

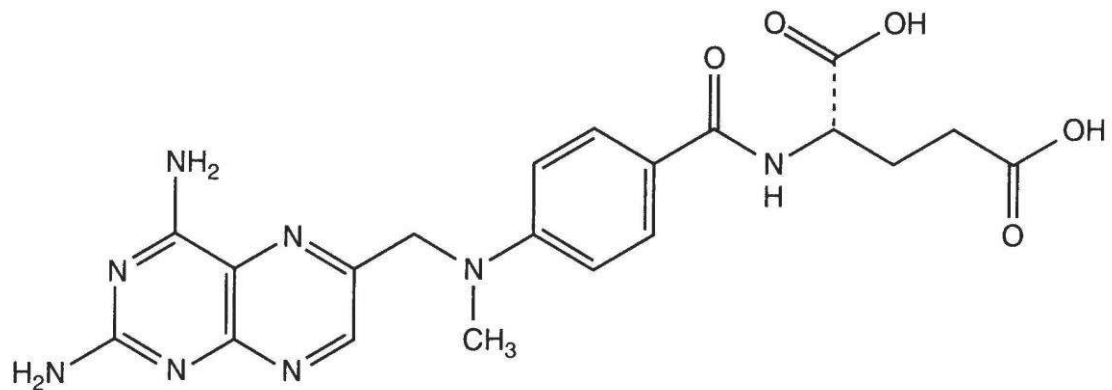


Figure 13 : Formule développée du méthotrexate

Le méthotrexate est utilisé couramment dans la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et certaines leucémies (ANSM 2011). Il n'a pas d'AMM dans le traitement de la SEP. Le méthotrexate est néanmoins utilisé dans certains protocoles dans le traitement des formes progressives d'emblée de SEP pour lesquelles il n'y a, à ce jour, aucun traitement (Bertrand *et al.* 2009). La posologie sera de 7,5mg à 15mg par semaine par voie orale ou en IM (Androdias et Chenevier 2012). Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux, une élévation des transaminases et une inhibition du système hématopoïétique (ANSM 2011).

Des études sur le méthotrexate dans le traitement de la SEP ont été conduites, mais elles portent sur un panel de patients trop peu nombreux. Le méthotrexate aurait un effet bénéfique dans le traitement de la SEP progressive. Son utilisation en association avec les IFN ou l'acétate de glatiramère semblait prometteuse mais doit encore être explorée (Fernández *et al.* 2004).

## 2.3. Traitements symptomatiques

En parallèle du traitement de fond qui vise à réduire les poussées et diminuer le risque de progression du handicap, il est important de prendre en charge les symptômes de la maladie. Ces symptômes sont liés directement ou indirectement aux lésions du SNC et vont apparaître au cours des poussées de façon plus ou moins réversible ou dans la phase progressive de la maladie. La SEP est donc une maladie qui nécessite une prise en charge globale, spécifique et le plus souvent multidisciplinaire des différents symptômes.

### 2.3.1. Fatigue

La fatigue est l'un des symptômes les plus fréquents de la maladie. Elle intervient très tôt dans l'évolution de la SEP mais n'est pas corrélée à sa sévérité. Cette fatigue est souvent en lien avec les troubles du sommeil et un état dépressif, observables aussi dans la SEP.

Les traitements pouvant être proposés sont :

- Amantadine <sup>DCI</sup> MANTADIX<sup>®</sup> : médicament utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson et pour son activité antivirale. Les doses habituelles sont comprises entre 100mg et 200mg par jour.
- Modafinil <sup>DCI</sup>-MODIODAL<sup>®</sup> : médicament utilisé dans le traitement de la narcolepsie. La dose initiale est de 100 mg en une prise et peut-être augmentée à 400 mg par jour. La dose moyenne journalière est de 200 mg.
- Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) : surtout si la fatigue est en lien avec un syndrome dépressif (Béthoux 2006).

Ces traitements sont une aide qui peut être proposée aux patients mais ils n'ont pas démontré leur efficacité. Il est recommandé de pratiquer une activité physique et d'avoir une alimentation équilibrée.

### 2.3.2. Douleur

La douleur est relativement fréquente dans la SEP. Elle peut survenir de manière précoce, dès la première poussée, et peut être observée à tous les stades de la maladie. Son évaluation est importante. La douleur résulte de différents mécanismes.

La douleur peut être consécutive aux lésions médullaires, en lien direct avec la maladie. Ce sont des douleurs neuropathiques à type de décharge électrique douloureuse appelées névralgies fréquentes au niveau du visage, mais aussi de paresthésies ou de brûlures diffuses principalement au niveau des membres.

La douleur est dite secondaire quand elle est liée au déficit et non à l'atteinte nerveuse. Elle peut correspondre à des raideurs musculaires ou à des contractions violentes. Elle peut aussi être la conséquence de mauvaises positions provoquées par des difficultés à la marche ou des troubles de l'équilibre.

Enfin, la douleur peut être due aux traitements médicamenteux ; il s'agit alors de douleurs iatrogènes. Ce sont par exemple les douleurs au site d'injection dans les traitements par interférons.

Selon la cause envisagée, des traitements médicamenteux peuvent être utilisés :

- Antalgiques classiques : la prise d'un antalgique de palier I, comme le paracétamol et les AINS, à heure fixe et de manière régulière suffit dans certains cas. Il peut être nécessaire d'avoir recours aux antalgiques de palier II et III de type morphinique face à ces douleurs, parfois en association avec d'autres traitements.
- Antidépresseurs tricycliques : l'amitriptyline, la clomipramine et l'imipramine sont indiqués dans le traitement des douleurs neuropathiques.
- Anti épileptiques : essentiellement la gabapentine, la prégabaline et la carbamazépine. Ils sont utilisés pour le traitement des douleurs neuropathiques. La carbamazépine est le traitement de première intention dans le traitement des névralgies du trijumeau (Haute Autorité de Santé 2014).

La douleur reste un symptôme difficile à évaluer car elle est ressentie différemment d'une personne à une autre et a différentes composantes. La prise en charge du syndrome douloureux doit donc s'exercer dans un cadre pluridisciplinaire. La kinésithérapie et la rééducation jouent un rôle prépondérant dans la prise en charge de ce symptôme.

### 2.3.3. Spasticité

La spasticité est un phénomène musculaire lié à l'exagération du réflexe ostéotendineux qui entraîne une raideur des membres. Elle est fréquente dans la SEP. La spasticité touche préférentiellement les membres inférieurs.

Les traitements médicamenteux pouvant être utilisés pour combattre la spasticité sont :

- les antispastiques : baclofène <sup>DCI</sup> ou dantrolène <sup>DCI</sup>. Ils s'utilisent dans un premier temps à faible dose pour ne pas aggraver l'état moteur du patient par une hypotonie. Le baclofène <sup>DCI</sup> peut aussi être utilisé dans les spasticités sévères par voie intrarachidienne après l'implantation d'une pompe.
- la toxine botulique : elle est utilisée en injection locale dans les cas de spasticité sévère.

La prise en charge de la spasticité comprend aussi de la kinésithérapie. Elle permet de lutter contre l'hypertonie et les déformations.

#### 2.3.4. Tremblements et mouvements anormaux

Les tremblements et les mouvements anormaux sont la conséquence indirecte des lésions nerveuses dues à la maladie. Seul l'AVLOCARDYL® 40mg (propranolol <sup>DCI</sup>) dispose d'une AMM pour les tremblements essentiels.

#### 2.3.5. Anxiété et troubles dépressifs

Les patients atteints de SEP peuvent souffrir de troubles de l'humeur. L'anxiété et/ou un syndrome dépressif sont les troubles les plus fréquemment observés. Ils doivent faire l'objet d'une prise en charge spécifique. Les traitements classiques par anxiolytiques et antidépresseurs sont efficaces chez ces patients.

Il est nécessaire d'y associer une prise en charge psychothérapique.

#### 2.3.6. Troubles urinaires

Les troubles vésico-sphinctériens sont observés dans 70 à 80 % des cas au cours de la SEP. Ils se traduisent au départ par des envies fréquentes, des besoins impérieux d'uriner, des envies nocturnes, une dysurie et peuvent évoluer vers l'incontinence urinaire. Les infections urinaires se répètent également, en particulier chez les femmes, et peuvent accentuer la dysfonction vésicale, entretenant ainsi un véritable cercle vicieux. Ces troubles

font l'objet d'une attention particulière car ils sont difficilement exprimés par les patients alors qu'ils peuvent devenir très invalidants au quotidien.

La prise en charge dépendra du résultat du bilan urodynamique et radiologique. Les traitements seront :

- des anticholinergiques : flavoxate<sup>DCI</sup> ou oxybutinine<sup>DCI</sup> en cas d'hyperactivité vésicale qui se traduit par une urgence mictionnelle
- des alpha-bloquants : alfuzosine<sup>DCI</sup> XATRAL<sup>®</sup> ou doxazosine<sup>DCI</sup> ZOXAN<sup>®</sup> ou prazosine<sup>DCI</sup> MINIPRESS<sup>®</sup> ou tamsulosine<sup>DCI</sup> OMIX<sup>®</sup> en cas de difficulté pour uriner et/ou de résidu post-mictionnel
- l'autosondage intermittent : il est proposé au patient en cas de résidu post-mictionnel et ce pour limiter la survenue d'infections urinaires à répétition.

### 2.3.7. Troubles sexuels

Les troubles sexuels sont fréquents dans la SEP avec une prévalence estimée à 50% (Moreau *et al.* 2009). Ces troubles sont une diminution ou une perte de la libido, des troubles de l'érection chez l'homme et des dyspareunies chez la femme. Ces dysfonctions sont la conséquence de la maladie mais peuvent aussi être des effets indésirables des traitements de fond.

La dysfonction érectile chez l'homme peut être pris en charge par :

- Sildénafil<sup>DCI</sup> REVATIO<sup>®</sup> et les autres médicaments de la même famille ont montré leur efficacité dans l'amélioration des réponses érectiles
- Prostaglandine E1<sup>DCI</sup> CAVERJECT<sup>®</sup> en injection intracaverneuse

Les dyspareunies chez la femme sont prises en charge par des crèmes aux œstrogènes ou des ovules vaginaux qui soulagent la sécheresse vaginale et les douleurs ou brûlures.



## 3. Thérapeutiques d'apparition récente

### 3.1. Traitements de fond

Depuis ces dernières années, l'arsenal thérapeutique du traitement de la SEP s'est étoffé de nouvelles molécules. Cette nouvelle génération de produits présente l'intérêt de simplifier l'administration des traitements de fond par une prise orale. Néanmoins, les molécules les plus actives restent pour la plupart en administration parentérale.

#### 3.1.1. Traitements de 1<sup>ère</sup> ligne

##### 3.1.1.1. Tériflunomide<sup>DCI</sup> -AUBAGIO<sup>®</sup>

L'AUBAGIO<sup>®</sup> a obtenu son AMM en août 2013 et il est disponible en France depuis septembre 2014 (Agence européenne du médicament 2015).

##### 3.1.1.1.1. Substance médicamenteuse

La molécule de l'AUBAGIO<sup>®</sup> est le (2Z)-2-Cyano-3-hydroxy-N-[4-(trifluorométhyl)phényl]-2-butenamide. Sa DCI est le tériflunomide (Genzyme 2013).

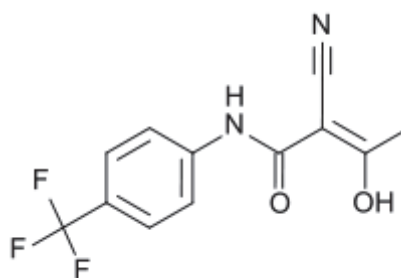


Figure 14 : Formule développée du tériflunomide

Il appartient à la classe thérapeutique des immunosuppresseurs sélectifs.

#### 3.1.1.1.2. Caractéristiques métaboliques

Le tériflunomide est insoluble dans l'eau. Son absorption par voie orale est maximale en 1 à 4 heures et n'est pas modifiée par l'alimentation. La molécule est fortement liée aux protéines plasmatiques et n'est que très peu distribuée dans l'organisme hormis dans le plasma. Les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes au bout de trois mois. Le tériflunomide est très peu métabolisé par le foie et est principalement éliminé sous forme inchangée dans les selles. Les métabolites sont éliminés par les reins. L'élimination du tériflunomide est très lente et dure en moyenne 8 mois (Genzyme 2013b).

#### 3.1.1.1.3. Mécanisme d'action

Le tériflunomide est le métabolite actif du léflunomide, qui est une molécule indiquée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. Il inhibe l'activité de la dihydroorate déshydrogénase. C'est une enzyme mitochondriale intervenant dans la synthèse de la base pyrimidine dont la prolifération des lymphocytes T et B activés est dépendante. Le tériflunomide est classé dans les immunosuppresseurs même s'il ne présente qu'un effet cytostatique sur la prolifération des  $L_T$  et  $L_B$  périphériques.

AUBAGIO® montre une réduction de 30% de la fréquence des poussées et aurait un effet sur la progression du handicap.

#### 3.1.1.1.4. Indications thérapeutiques

AUBAGIO® est indiqué en monothérapie dans le traitement de la SEP récurrente-rémittente. Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

L'étude TOPIC est en cours et teste le tériflunomide dès l'apparition d'un premier épisode de SEP ou SCI. Les premiers résultats montrent une réduction de 40% du risque d'évolution vers une SEP cliniquement définie. Les résultats complets n'ont pas encore été publiés (Genzyme 2013a). Cette étude pourrait conduire à une extension des indications du tériflunomide.

#### 3.1.1.1.5. Effets indésirables

Les effets indésirables du tériflunomide répertoriés sont ceux qui ont été déterminés au cours des essais cliniques (TEMPO, TOWER). Les réactions indésirables les plus fréquentes sont des diarrhées, des nausées, une alopécie, une élévation modérée des transaminases, une hypertension, des infections et des paresthésies. Il est apparu que l'alopecie, les diarrhées et les nausées étaient généralement transitoires (Agence européenne du médicament 2014).

#### 3.1.1.1.6. Contre-indications

AUBAGIO® est contre-indiqué dans les cas suivants :

- insuffisance hépatique
- insuffisance rénale
- femme en âge de procréer sans moyen de contraception efficace, grossesse et allaitement
- tout état lié à une immunodépression
- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients

#### 3.1.1.1.7. Bilan pré-thérapeutique

Avant d'initier un traitement par AUBAGIO®, un certain nombre de paramètres sont à évaluer. Le bilan doit comprendre une mesure de la pression artérielle, un bilan hépatique avec un dosage des ALAT et une formule sanguine complète, incluant une formule leucocytaire et une numération plaquettaire. Chez les patientes, un test de grossesse doit être réalisé.

#### 3.1.1.1.8. Surveillance

Le traitement par AUBAGIO® nécessite une surveillance régulière de paramètres.

Les ALAT sont à contrôler toutes les mois durant les six premiers mois puis tous les deux mois. Une mesure des taux de transaminases et de la bilirubine est réalisée dans les 6

mois précédant le début du traitement. En cas de suspicion d'atteinte hépatique, le traitement devra être interrompu.

Une formule sanguine est aussi à réaliser dans les six premiers mois de traitement par AUBAGIO®. Par la suite, ces examens sont effectués en fonction de l'apparition de signes cliniques d'infection chez les patients.

Enfin, la tension artérielle doit être contrôlée régulièrement.

#### 3.1.1.1.9. Mesures associées

En cas d'arrêt du traitement par AUBAGIO®, il est nécessaire de pratiquer une procédure d'élimination accélérée du fait de sa très lente élimination plasmatique qui dure en moyenne 8 mois. L'élimination accélérée peut se faire par prise de cholestyramine ou de charbon activé pendant 11 jours.

Il est nécessaire de mettre en place une contraception efficace chez la femme en âge de procréer.

L'AUBAGIO® fait l'objet d'un plan de gestion des risques pour s'assurer que ce médicament est utilisé de façon sûre. Pour cela, un kit d'information aux professionnels a été édité pour les informer des précautions à observer dans le suivi de ce traitement et les indications à donner aux patients avec notamment une carte de rappel à leur donner.

#### 3.1.1.1.10. Posologie - Voie d'administration

AUBAGIO® tériflunomide est commercialisé par le laboratoire Genzyme et est disponible en boîte de 28 comprimés de 14 mg en officine.

La posologie d'AUBAGIO® est d'un comprimé dosé à 14mg par jour par voie orale.

C'est un médicament d'exception dont la prescription est réservée aux spécialistes en neurologie et qui nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

### 3.1.1.2. Diméthylfumarate<sup>DCI</sup> -TECFIDERA<sup>®</sup>

Le TECFIDERA<sup>®</sup> a obtenu l'AMM en janvier 2014. Il est disponible à l'officine depuis le 26 juin 2015 (Agence européenne du médicament 2014).

#### 3.1.1.2.1. Substance médicamenteuse

La DCI du TECFIDERA<sup>®</sup> est le diméthyl fumarate. Il s'agit du diméthyl ester de l'acide fumarique dont la formule chimique est la suivante.

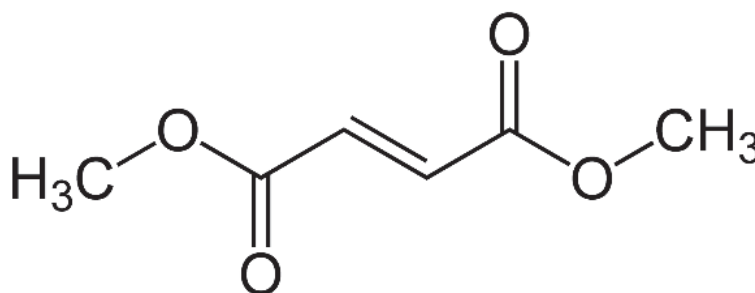


Figure 15 : Formule développée du diméthylfumarate

C'est un immunomodulateur, anti-oxydant classé dans les médicaments pour le système nerveux (Biogen Idec 2015a).

#### 3.1.1.2.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

Le diméthylfumarate est une petite molécule très soluble dans l'eau. Les microgranules de diméthylfumarate sont protégés par une membrane entérosoluble. L'absorption du médicament a donc lieu après l'estomac. La prise d'aliment n'influence pas cette absorption. Le diméthylfumarate est métabolisé par les estérases présentes au niveau des voies digestives, du sang et des tissus, mais aussi par l'entremise du cycle de Krebs. Son métabolite principal est le fumarate de monométhyle qui est également actif. La respiration, par l'expiration du CO<sub>2</sub>, est la principale voie d'élimination de ce médicament. Les systèmes rénal et intestinal servent de voies d'élimination secondaire. La demi-vie est très brève et aucune trace de monométhylfumarate n'est retrouvée dans la circulation au bout de 24H (Biogen Idec 2015a).

#### 3.1.1.2.3. Mécanisme d'action

Le diméthylfumarate est métabolisé en monométhylfumarate quand il est pris par voie orale. C'est ce métabolite qui est actif. Il active la voie du facteur de transcription nucléaire E2-related factor2 (Nrf2). Cette voie va induire l'expression de facteurs antioxydants qui protègent des effets délétères des substances relarguées lors de la mort neuronale et de la démyélinisation du SNC. Le TECFIDERA® a également un effet neuroprotecteur et anti-inflammatoire grâce à l'induction de cytokines pro-Th2, par inhibition du facteur de transcription NF-κB.

Le Tecfidera® montre une réduction de 50% de la fréquence des poussées et aurait un effet sur la progression du handicap à long terme.

#### 3.1.1.2.4. Indications thérapeutiques

Le TECFIDERA® est indiqué en monothérapie dans le traitement de la SEP récurrente-rémittente. C'est un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

#### 3.1.1.2.5. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus couramment recensés au cours des études cliniques CONFIRM et DEFINE ont été :

- des bouffées vasomotrices fréquentes en début de traitement surtout le premier mois. Elles peuvent revenir de manière intermittente au cours du traitement.
- des infections
- des troubles digestifs tels que des diarrhées, des nausées et des douleurs abdominales surtout en début de traitement
- une perturbation des analyses telle qu'une lymphopénie qui se stabilise au bout d'un 1 an, une augmentation des transaminases et une protéinurie (Agence européenne du médicament 2014).

Les patients doivent recevoir une information complète concernant le risque de survenue de LEMP, infection opportuniste liée à la réactivation du virus JC, au cours du traitement par TECFIDERA®. Le traitement doit être interrompu devant tout signe évocateur de LEMP.

#### 3.1.1.2.6. Contre-indications

Ce traitement est contre-indiqué dans les cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

#### 3.1.1.2.7. Bilan pré-thérapeutique

Avant l'instauration d'un traitement par TECFIDERA®, un bilan pré-thérapeutique est à réaliser. Le neurologue fera pratiquer un bilan hépatique avec dosage des transaminases mais aussi une évaluation de la fonction rénale comprenant une analyse d'urine et un dosage de la créatinine et de l'urée et enfin une numération et formule sanguine.

#### 3.1.1.2.8. Surveillance

Au bout de six mois de traitement, il faudra vérifier la formule sanguine et les transaminases hépatiques et faire une analyse d'urine. Ces analyses seront à effectuer tous les six à douze mois durant le traitement.

#### 3.1.1.2.9. Mesures associées

L'acide acétylsalicylique peut-être conseillé aux patients pour limiter la survenue des bouffées vasomotrices et ce à la dose de 325 mg. Néanmoins, la prise ne doit être que ponctuelle car l'utilisation de l'acide acétylsalicylique est déconseillée à long terme.

Chez les femmes en âge de procréer, il faut instaurer un moyen de contraception approprié pendant le traitement par TECFIDERA® (Biogen Idec 2015a).

### 3.1.1.2.10. Posologie - Voie d'administration

Le TECFIDERA® est commercialisé par le laboratoire Biogen Idec sous différentes présentations :

- TECFIDERA® Diméthylfumarate 240mg, capsule gastro-résistante en boîte de 56
- TECFIDERA® Diméthylfumarate 120mg, capsule gastro-résistante en boîte de 14

La dose initiale est de 120mg de TECFIDERA® deux fois par jour par voie orale pendant sept jours ; puis elle passera à 240mg deux fois par jour qui est la posologie recommandée. Il est préférable de prendre le TECFIDERA® au cours des repas pour améliorer la tolérance.

Sa prescription est réservée aux médecins spécialistes en neurologie et il nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.



### 3.1.2. Traitement de 2<sup>nd</sup>e ligne : le Fingolimod <sup>DCI</sup> GILENYA<sup>®</sup>

Le GILENYA<sup>®</sup> est le premier traitement de la SEP par voie orale qui a été disponible. Il dispose d'une AMM depuis mars 2011 (Agence européenne du médicament 2014).

#### 3.1.2.1. Substance médicamenteuse

La molécule du fingolimod est le chlorhydrate de 2-amino-2-[2-(4-octylphényl)éthyl]propane-1,3-diol. Sa DCI est le chlorhydrate de fingolimod.

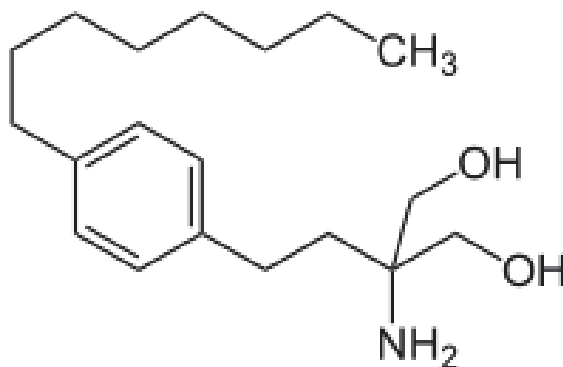


Figure 16 : Formule développée du fingolimod

Il appartient à la classe des immunosuppresseurs sélectifs (Novartis 2014).

#### 3.1.2.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

Le fingolimod est sous forme de chlorhydrate. Il est très soluble dans l'eau. Son absorption par voie orale est lente mais importante avec une biodisponibilité de 97%. Elle n'est pas modifiée par la prise de nourriture. Les concentrations sanguines à l'équilibre sont atteintes au bout de 1 à 2 mois.

Le fingolimod se distribue de manière importante dans les tissus de l'organisme. Il est métabolisé au niveau du foie et est éliminé lentement, en plus de 30 jours, dans les urines. Une partie est excrétée sous forme inchangée dans les fécès (Novartis 2014).

### 3.1.2.3. Mécanisme d'action

Le fingolimod agit comme modulateur de la sphingosine 1-phosphate (Agence européenne du médicament 2014). Son métabolite actif, le phosphate de fingolimod, va aller bloquer le récepteur de la sphingosine 1-phosphate présent sur les L<sub>T</sub>. Ce récepteur a un rôle dans le déplacement des cellules immunitaires dans l'organisme. Son blocage aura pour conséquence la séquestration des lymphocytes dans les organes lymphoïdes secondaires. Ainsi, les LT n'atteignent pas le SNC, limitant donc les lésions qu'ils provoquent dans la SEP. Le fingolimod aurait également un effet neuroprotecteur (Agence européenne du médicament 2014).

Le GILENYA<sup>®</sup> permet une réduction de 50% de la fréquence des poussées et aurait un effet sur la progression du handicap à long terme.

### 3.1.2.4. Indications thérapeutiques

Le GILENYA<sup>®</sup> est utilisé en traitement de deuxième intention. Il est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de SEP de type récurrente-rémittente. Ce médicament sera donc prescrit en cas de maladie ne répondant pas à au moins un autre traitement de fond ou en cas de forme sévère d'aggravation rapide.

Le fingolimod est actuellement à l'étude chez des patients atteints de SEP-PP pour voir son effet sur le contrôle de la progression du handicap (Zéphir 2014).

### 3.1.2.5. Effets indésirables

L'étude des résultats des essais cliniques de phase III FREEDOMS et FREEDOMS II a permis de tirer un profil de sécurité d'emploi du GILENYA<sup>®</sup>. Ainsi, les effets indésirables les plus graves qui ont été observés au cours de ces études sont des infections, un œdème maculaire et un bloc auriculoventriculaire transitoire à l'instauration du traitement. Les effets indésirables les plus fréquents sont des gripes, des sinusites, des céphalées, des diarrhées, des dorsalgies, une élévation des enzymes hépatiques et de la toux.

### 3.1.2.6. *Contre-indications*

Le GILENYA<sup>®</sup> est contre-indiqué dans les cas suivants :

- tout état lié à une immunodépression
- traitement par un antiarythmique de classe Ia et de classe III et pathologies cardiaques
- insuffisance hépatique
- cancers
- grossesse et allaitement

### 3.1.2.7. *Bilan pré-thérapeutique*

Avant la première dose de GILENYA<sup>®</sup>, il est nécessaire d'effectuer un certain nombre d'examen biologiques. Il est nécessaire de réaliser un ECG, de mesurer la pression artérielle, de faire un bilan biologique hépatique ainsi qu'une NFS avant l'instauration du traitement. Avant l'instauration du traitement par GILENYA<sup>®</sup>, un bilan ophtalmologique sera effectué chez les patients diabétiques ou ayant des antécédents d'uvéïte. Enfin, chez les patientes, un test de grossesse par dosage des bêta-HCG sera réalisé pour s'assurer de l'absence de grossesse.

### 3.1.2.8. *Surveillance*

La surveillance cardio-vasculaire est très importante au cours de traitement par GILENYA<sup>®</sup> et a été successivement renforcée en janvier puis en décembre 2012. Elle nécessite une hospitalisation pendant les 6 heures suivant l'administration de la première dose. Les signes et symptômes de bradycardie sont recherchés avec notamment une mesure de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle toutes les heures. Une surveillance électrocardiographique continue est recommandée ; sinon un ECG sera effectué à la fin de la période de surveillance de 6 heures. La surveillance de la fréquence cardiaque sera prolongée jusqu'au lendemain en milieu hospitalier, et ce, jusqu'à résolution des troubles survenus chez les patients durant la période de surveillance.

La pression artérielle doit être surveillée par la suite de manière régulière. Une NFS sera pratiquée régulièrement afin de surveiller le taux de lymphocytes.

La fonction hépatique doit être surveillée à 1, 3, 6, 9 et 12 mois, puis régulièrement ensuite.

Trois mois après l'instauration du traitement par GILENYA<sup>®</sup>, un bilan ophtalmologique complet devra être réalisé afin de détecter précocement une atteinte visuelle liée à un œdème maculaire d'origine médicamenteuse.

Chez les femmes en âge d'avoir des enfants, un test de grossesse doit être réalisé à intervalles réguliers.

#### 3.1.2.9. Mesures associées

Chez les femmes en âge de procréer, il faut instaurer un moyen de contraception efficace 1 mois avant le début du traitement, pendant la prise du GILENYA<sup>®</sup> et dans les 2 mois suivants son arrêt.

#### 3.1.2.10. Posologie - Voie d'administration

Le laboratoire Novartis qui détient l'AMM, a commercialisé le fingolimod sous 2 présentations :

- GILENYA<sup>®</sup> 0,5mg<sup>®</sup> fingolimod : 7 x 1 gélule disponible en pharmacie hospitalière uniquement
- GILENYA<sup>®</sup> 0,5mg<sup>®</sup> fingolimod : 28 gélules, disponible en officine

Le GILENYA<sup>®</sup> s'utilise par voie orale à la dose de 0,5mg, en une gélule une fois par jour. La première administration doit être réalisée en milieu hospitalier. Ce médicament peut-être pris au cours ou en dehors des repas.

Le GILENYA<sup>®</sup> est un médicament d'exception (Annexe 1), soumis à une prescription initiale hospitalière et réservée aux spécialistes en neurologie (Agence européenne du médicament 2014).

### 3.1.3. Traitement de 3<sup>ème</sup> ligne : Alemtuzumab <sup>DCI</sup> LEMTRADA<sup>®</sup>

Le LEMTRADA<sup>®</sup> a obtenu l'AMM dans le traitement de la SEP en septembre 2013 (Agence européenne du médicament 2013). Il n'est pour le moment pas encore disponible en France car il a reçu un avis défavorable pour service médical rendu jugé insuffisant, par la commission de transparence en avril 2014. Il est actuellement utilisé dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique sous le nom de spécialité Campath<sup>®</sup>.

#### 3.1.3.1. *Substance médicamenteuse*

Le LEMTRADA<sup>®</sup>, dont la DCI est l'alemtuzumab, est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé obtenu par génie génétique. Il est produit par la technique de l'ADN recombinant en utilisant comme cellules hôtes une suspension de cellules de mammifères en culture dans un milieu nutritif.

Il appartient à la classe thérapeutique des immunomodulateurs sélectifs (Genzyme 2013b).

#### 3.1.3.2. *Caractéristiques*

L'alemtuzumab est une protéine pour laquelle la voie métabolique passe par la dégradation en peptides de petite taille et en acides aminés à l'aide d'enzymes protéolytiques largement répandues. Son devenir dans l'organisme est difficile à suivre.

#### 3.1.3.3. *Mécanisme d'action*

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal qui a pour cible l'antigène de surface cellulaire CD52. Celui-ci est principalement présent à la surface des LT et LB et plus faiblement à la surface des cellules NK, des monocytes et des macrophages. Après sa liaison au CD52, l'alemtuzumab provoque la lyse des lymphocytes par cytotoxicité liée au complément de façon anticorps-dépendante ou non. Cela entraîne une déplétion lymphocytaire suivie d'une repopulation. La repopulation B lymphocytaire est plus rapide que la repopulation T. Les caractéristiques quantitatives et qualitatives de ces lymphocytes vont ainsi être modifiées après le traitement. Cette déplétion en lymphocytes B et T

périphériques induite par LEMTRADA<sup>®</sup>, suivie d'une repopulation pourrait réduire le risque de poussée et donc ralentir la progression de la maladie (Genzyme 2013b ; Agence européenne du médicament 2014).

Le LEMTRADA<sup>®</sup> réduit de 50% la fréquence des poussées et permet de réduire le risque de progression du handicap.

#### *3.1.3.4. Indications thérapeutiques*

Ce médicament est indiqué chez les patients atteints d'une forme active de SEP-RR, définie par des facteurs cliniques et des résultats d'imagerie lorsque la réponse aux traitements de première et seconde lignes est insuffisante. Son profil bénéfice/risque le classe dans les traitements de 3<sup>ème</sup> ligne pour les formes actives voire agressives de la maladie.

#### *3.1.3.5. Effets indésirables*

De nombreux effets indésirables ont été détectés au cours des essais cliniques. Les plus fréquents sont:

- des infections : rhinopharyngite, infection urinaire, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures...
- des troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées
- des douleurs : dorsalgie, paresthésies, arthralgie...
- des maux de tête, des étourdissements, de la fatigue

Certains effets indésirables graves et assez fréquents sont particulièrement redoutés. Ce sont :

- pneumonies
- dysthyroïdies surtout au cours de la deuxième année
- purpura thrombocytopénique immunitaire
- néphropathies

### 3.1.3.6. *Contre-indications*

Le LEMTRADA® est contre-indiqué dans les cas suivants :

- tout état lié à une immunodépression
- cancer
- antécédent de LEMP
- hypersensibilité au produit

### 3.1.3.7. *Bilan pré-thérapeutique*

Le traitement par LEMTRADA® nécessite un bilan pré-thérapeutique. Il comprend un dépistage de maladies infectieuses (tuberculose, VHB, VHC, papillomavirus). Un hémogramme et une formule sanguine ainsi qu'une évaluation de la fonction rénale et de la fonction thyroïdienne doivent être réalisés.

Le neurologue doit disposer également d'une IRM récente.

### 3.1.3.8. *Surveillance*

Des analyses en laboratoire doivent être effectuées à intervalles réguliers pendant tout le traitement par LEMTRADA® et jusqu'à 48 mois après avoir reçu la dernière dose afin de pouvoir détecter les premiers signes de maladie auto-immune. Ces examens comprennent un hémogramme et une formule leucocytaire, une mesure des taux de créatinine sérique et une analyse d'urine à réaliser tous les mois. Un test de la fonction thyroïdienne sera également à faire tous les trois mois.

### 3.1.3.9. *Mesures associées*

Une prémédication par corticoïdes doit être administrée aux patients, juste avant la perfusion de LEMTRADA® pendant chacun des 3 premiers jours de chaque cycle de traitement. De plus, une prémédication par antihistaminiques et/ou antipyrétiques peut également être envisagée.

Une prophylaxie par voie orale contre une infection par le virus de l'herpès doit être administrée à tous les patients dès le premier jour de chaque cycle de traitement et se poursuivre pendant au moins un mois après la fin du traitement.

### 3.1.3.10. Posologie - Voie d'administration

L'AMM du LEMTRADA® est détenue par Sanofi-Aventis. Il aura la présentation suivante :

LEMTRADA® Alemtuzumab 12 mg : solution à diluer pour perfusion, flacon 1,2 mL

La dose recommandée de LEMTRADA® est de 12 mg/jour administrée par perfusion intraveineuse (IV) pendant environ 4 heures lors de 2 traitements qui se font en milieu hospitalier :

- un traitement initial : 12 mg/jour pendant 5 jours consécutifs (soit une dose totale de 60 mg)
- un second traitement, douze mois après la fin du traitement initial : 12 mg/jour pendant 3 jours consécutifs (dose totale de 36 mg)(Genzyme [sans date])

La prescription du LEMTRADA® est réservée aux médecins spécialistes en neurologie.



## 3.2. Traitements symptomatiques

### 3.2.1. SATIVEX®

Le SATIVEX® dispose d'une AMM depuis le 8 janvier 2014 mais n'est pas encore commercialisé en France. La procédure de mise en vente est actuellement suspendue car le laboratoire Almirall (GW Pharma) et le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) ne parviennent pas à trouver un accord de prix de vente (Rougier, 2015).

#### 3.2.1.1. Substance médicamenteuse

Le SATIVEX® est composé d'un mélange de deux cannabinoïdes :

- Tetranabinex® delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) : extrait de *Cannabis sativa* L à la concentration de 27mg/mL. Sa formule développée est :

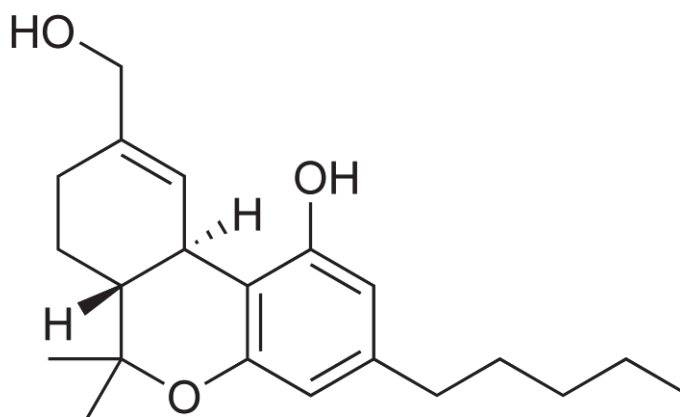


Figure 17 : Formule développée du Tetranabinex®

- Nabidiolex<sup>®</sup> cannabidiol (CBD) : extrait de *Cannabis sativa* L à la concentration de 25mg/mL. Sa formule développée est :

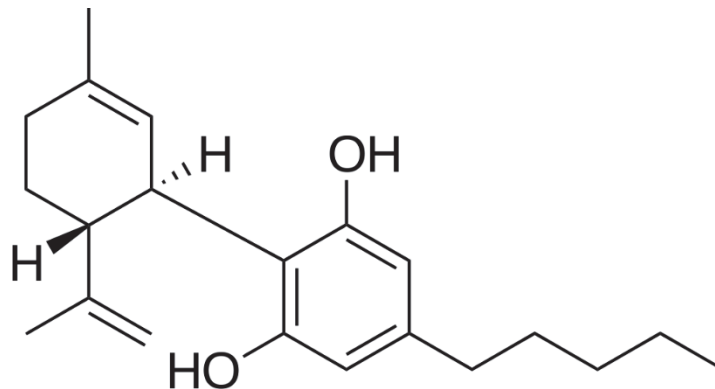


Figure 18 : Formule développée du Nabidiolex<sup>®</sup>

Il appartient à la classe thérapeutique des autres analgésiques et antipyrétiques (Bayer 2015).

### 3.2.1.2. Caractéristiques

Après une seule vaporisation buccale, les concentrations plasmatiques maximales de CBD et de THC sont en général obtenues en deux à quatre heures. L'administration buccale produit des concentrations sanguines de THC et d'autres cannabinoïdes plus faibles que celles produites par l'inhalation de la fumée de cannabis car l'absorption buccale est plus lente. Les cannabinoïdes sont distribués dans l'ensemble de l'organisme; ils sont fortement liposolubles et s'accumulent dans les tissus adipeux. La libération des cannabinoïdes par les tissus adipeux est responsable de la longue demi-vie d'élimination terminale. Le THC et le CBD sont métabolisés dans le foie par diverses isoenzymes du cytochrome P450. Ils peuvent être stockés pendant jusqu'à quatre semaines dans les tissus adipeux, puis lentement libérés dans le sang à des concentrations sous-thérapeutiques et métabolisés par les systèmes rénal et biliaire. L'élimination du plasma se fait en deux temps avec une demi-vie initiale d'une à deux heures et une demi-vie d'élimination terminale de 24 à 36 heures. L'élimination est urinaire et biliaire.

### 3.2.1.3. Mécanisme d'action

Le THC a pour principaux effets pharmacologiques l'analgésie, la myorelaxation, la prévention des vomissements, la stimulation de l'appétit et des effets psychoactifs. Le CBD a une activité analgésique, anticonvulsivante, myorelaxante, anxiolytique, neuroprotectrice, antioxydante et antipsychotique.

Le THC est un agoniste partiel des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. Ces récepteurs sont principalement présents sur les terminaisons nerveuses où ils jouent un rôle dans la régulation rétrograde de la fonction synaptique. La liaison du THC à ces récepteurs entraîne une modulation des effets des neurotransmetteurs. Dans la SEP, cela permet d'améliorer la raideur des membres et la fonction motrice.

Le CBD est un agoniste du récepteur TRPV1 (vanilloïde) qui exerce une activité inhibitrice sur le captage de l'adénosine.

Le SATIVEX® a montré une réduction de 20% du score moyen de l'échelle d'évaluation numérique de la spasticité (ANSM 2014).

### 3.2.1.4. Indications thérapeutiques

Le SATIVEX® est indiqué dans le traitement des symptômes liés à une spasticité modérée à sévère due à une SEP. Il doit être utilisé en deuxième intention après échec des autres traitements antispastiques et si une amélioration clinique est démontrée au cours d'un traitement initial par le SATIVEX®. Ce médicament n'a obtenu son AMM que dans cette indication en France.

Le SATIVEX® s'utilise chez les patients en association avec les traitements anti-spastiques déjà en cours.

### 3.2.1.5. *Effets indésirables*

A côté des problèmes de dépendance liés au THC, le SATIVEX® présente un certain nombre d'effets indésirables :

- troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie ou augmentation de l'appétit
- troubles psychiatriques : dépression, désorientation, euphorie, hallucinations
- troubles du SNC : étourdissements, amnésie, trouble de l'équilibre, troubles de l'attention, léthargie, somnolence
- troubles oculaires
- troubles cardio-vasculaires : tachycardie, palpitations
- troubles gastro-intestinaux
- douleurs et irritation au site d'application

### 3.2.1.6. *Contre-indications*

Le SATIVEX® est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- chez les patients qui présentent une allergie connue ou soupçonnée aux cannabinoïdes et aux excipients
- chez les patients qui présentent une maladie cardiovasculaire grave
- chez les patients qui ont des antécédents de schizophrénie ou de tout autre trouble psychotique
- chez les patients de moins de 18 ans
- chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception fiable et chez les hommes qui veulent concevoir un enfant et chez les femmes enceintes ou qui allaitent

### 3.2.1.7. *Bilan pré-thérapeutique et surveillance*

Une évaluation complète de la sévérité des symptômes liés à la spasticité ainsi que de la réponse au traitement anti-spastique standard devra être effectuée avant l'instauration du traitement. La réponse du patient à SATIVEX® devra être évaluée après quatre semaines de traitement. En cas d'absence d'amélioration cliniquement significative

des symptômes liés à la spasticité au cours de l'essai initial du traitement, le SATIVEX® devra être arrêté. Cette amélioration est évaluée grâce à échelle d'auto-évaluation numérique allant de 0 à 10 et cotée par le patient lui-même. L'effet du traitement à long terme devra être réévalué périodiquement

#### 3.2.1.8. Mesures associées

Il faut conseiller aux patients qui se plaignent d'une gêne, de vaporiser le médicament à un endroit différent dans la bouche et de ne pas vaporiser le médicament sur des muqueuses douloureuses ou enflammées.

Les quantités d'alcool étant de 50% v/v d'éthanol dans ce médicament, il convient d'en informer les patients sur l'effet que cela peut entraîner sur leur taux d'alcoolémie.

#### 3.2.1.9. Posologie - Voie d'administration

L'AMM du SATIVEX® est détenue par GW Pharma. Ce laboratoire produit le Sativex® sous différents conditionnements qui sont les suivants :

- SATIVEX® vaporisateur buccal flacon de 5,5mL (48 doses)
- SATIVEX® vaporisateur buccal flacon de 10mL (90 doses)

Chacun des deux formats existent en boîte de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 ou 12 flacons. Le THC et le CBD sont respectivement aux concentrations de 27mg/mL et 25mg/mL. Les formats qui seront disponibles en France ne sont pas encore connus.

Le SATIVEX® est destiné à une administration buccale. Le jet doit être dirigé sous la langue ou vers l'intérieur des joues. Il ne faut pas toujours vaporiser le médicament au même endroit. La dose de produit délivrée pour une pulvérisation est de 2,7mg de THC et de 2,5mg de CBD.

L'instauration du traitement doit se faire de façon progressive en augmentant la dose d'une pulvérisation de plus par jour. La posologie varie d'un patient à l'autre et doit être adaptée en fonction des besoins et de la tolérance au traitement. La dose habituelle est de 4 à 8 vaporisations par jour mais peut atteindre un maximum de 12 pulvérisations par jour. Un intervalle de 15 minutes doit être respecté entre chaque pulvérisation.

Le SATIVEX<sup>®</sup> est classé parmi les médicaments stupéfiants. Sa prescription est limitée à 28 jours et doit se faire sur une ordonnance sécurisée. La prescription initiale doit être hospitalière et est réservée aux neurologues et aux médecins de médecine physique et de réadaptation.

### 3.2.2. Fampridine<sup>DCI</sup> -FAMPYRA<sup>®</sup>

Le FAMPYRA<sup>®</sup> dispose d'une AMM européenne depuis juillet 2011 (Agence européenne du médicament 2011).

#### 3.2.2.1. Substance médicamenteuse

La DCI du FAMPYRA<sup>®</sup> est la fampridine. C'est une 4-aminopyridine dont la formule développée est la suivante :

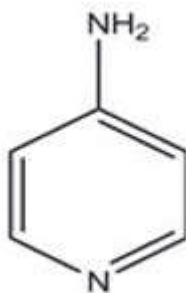


Figure 19 : Formule développée de la fampridine

Ce médicament est classé dans les « autres médicaments du système nerveux » (Biogen Idec 2014).

#### 3.2.2.2. Caractéristiques

La fampridine administrée par voie orale est absorbée rapidement et complètement à partir des voies gastro-intestinales avec une biodisponibilité de près de 96%. Le comprimé à libération prolongée retarde l'absorption de la fampridine sans avoir d'effet sur le degré d'absorption. La prise d'aliments diminue l'absorption. La fampridine est métabolisée par

oxydation et conjugaison au niveau du foie. Les métabolites de la fampridine n'exercent aucune action pharmacologique. La fampridine et ses métabolites sont excrétés sous forme quasi complète au bout de 24 heures, principalement dans les urines.

#### 3.2.2.3. *Mécanisme d'action*

La fampridine est un inhibiteur des canaux potassiques. Quand l'axone est démyélinisé, la membrane internodale et ses canaux à ions sont exposés à des perturbations électriques plus importantes pendant le passage d'un potentiel d'action. Dans de telles conditions, une dispersion du courant ionique au niveau du canal potassique contribue à entraver la conduction du potentiel d'action dans l'axone. En bloquant les canaux potassiques, la fampridine réduit le courant ionique à travers ces canaux ce qui prolonge le potentiel d'action et améliore la formation d'un potentiel d'action dans les axones. La fampridine réduirait la dispersion électrique, favorisant ainsi la formation de potentiels d'action dans les axones démyélinisés.

Le FAMPYRA® a montré une amélioration de la vitesse de marche et une amélioration dans l'auto-évaluation du patient concernant l'altération de sa mobilité.

#### 3.2.2.4. *Indications thérapeutiques*

Le FAMPYRA® est indiqué chez les patients atteints d'une SEP présentant un handicap à la marche (score EDSS 4-7) pour améliorer la capacité de marche.

#### 3.2.2.5. *Effets indésirables*

Les effets indésirables du FAMPYRA® sont principalement dus à l'excitation du système nerveux lié à son activité pharmacologique. Ce sont des crises convulsives, de l'insomnie, de l'anxiété, des troubles de l'équilibre, des étourdissements, des paresthésies, des tremblements, des céphalées et de l'asthénie. Un autre effet indésirable fréquent est l'infection urinaire. Le FAMPYRA® peut aussi causer des chocs anaphylactiques, des troubles gastro-intestinaux, des palpitations et de l'arythmie.

### 3.2.2.6. *Contre-indications*

Le FAMPYRA® est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la fampridine ou à l'un des excipients
- traitement concomitant avec des médicaments contenant d'autres formes de fampridine ou de la 4-aminopyridine composée qui seront libérées au moment de la métabolisation
- patients épileptiques ou ayant des antécédents d'épilepsie
- patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère
- utilisation concomitante de FAMPYRA® et de médicaments inhibiteurs du transporteur de cations organiques (OCT2) tels que la cimétidine

### 3.2.2.7. *Bilan pré-thérapeutique et Surveillance*

Avant l'instauration du traitement par FAMPYRA®, il est important de faire pratiquer en laboratoire une évaluation de la fonction rénale par un dosage de la créatinine sanguine et le calcul de sa clairance. La fonction rénale est à vérifier régulièrement pendant le traitement afin d'éviter tout risque d'accumulation du médicament dans l'organisme qui favoriserait la survenue de crise convulsives.

Une évaluation de la capacité de marche doit être effectuée une première fois avant le début du traitement par FAMPYRA®. Cette évaluation est réalisée par une épreuve de marche chronométrée. Le traitement doit être prescrit pour une période initiale maximum de quatre semaines, délai nécessaire et suffisant pour observer les bénéfices cliniques. Après ce délai, la capacité de marche est réévaluée. En l'absence d'amélioration, le traitement doit-être interrompu. Le traitement doit être réévalué périodiquement par le médecin et doit être interrompu en cas de rapport bénéfices-risques défavorables ou en cas d'une diminution des bénéfices cliniques.

### 3.2.2.8. *Mesures associées*

Un certain nombre de conseils et renseignements sont à communiquer aux patients. Il est important de l'informer du risque de crises convulsives lié au traitement par FAMPYRA® et de l'arrêt du traitement si cela se produit. De plus, il faut informer le patient sur les



signes et symptômes d'une réaction allergique grave tels que démangeaison, enflure du visage, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, éruption cutanée. Le patient doit consulter si cela arrive.

#### 3.2.2.9. Posologie - Voie d'administration

Le FAMPYRA® est commercialisé par le laboratoire Biogen Idec sous deux présentations :

- FAMPYRA® 10 mg comprimés à libération prolongée en boîte de 28
- FAMPYRA® 10 mg comprimés à libération prolongée en boîte de 56

La dose recommandée est de un comprimé à 10 mg deux fois par jour. Les prises doivent être espacées de 12h et se faire en dehors des repas. Le comprimé étant à libération prolongée, le patient doit être informé qu'il ne doit pas croquer, sucer ou dissoudre celui-ci.

La prescription du FAMPYRA® est réservée aux médecins spécialistes en neurologie.

## 4. Thérapeutiques à l'état de recherche

De nombreux traitements sont actuellement à l'étude dans le traitement de la SEP. Les derniers traitements arrivés sur le marché vont permettre une meilleure prise en charge de la SEP-RR. L'arsenal thérapeutique reste encore limité pour traiter les SEP-PP et SP. A côté des biothérapies ciblées, de nouvelles stratégies de traitement font leur apparition, telles que la remyélinisation ou l'utilisation de cellules souches

### 4.1. Molécules à l'étude

#### 4.1.1. Ayant déjà une AMM dans d'autres indications

##### 4.1.1.1. *Rituximab*<sup>DCI</sup>

Ce médicament est indiqué dans le traitement de certaines leucémies, de la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Wegener.

##### 4.1.1.1.1. Substance médicamenteuse

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique murin/humain. C'est une immunoglobuline glycosylée qui associe les régions constantes d'une IgG1 humaine et les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine. Cet anticorps est produit par génie génétique à partir d'une culture de cellules de mammifères (CHO) (Agence européenne du médicament 2015).

Le rituximab est classé parmi les agents antinéoplasiques et anticorps monoclonaux.

##### 4.1.1.1.2. Mécanisme d'action

Le rituximab a pour cible spécifique la protéine transmembranaire CD20. Cet antigène CD20 est une phosphoprotéine non glycosylée qui est située à la surface de plus de 95% des lymphocytes B. La liaison du rituximab à l'antigène CD20 entraîne la mort du

lymphocyte par un mécanisme et par phagocytose (Ali *et al.* 2013). Le rituximab entraîne donc une diminution du nombre de lymphocytes B circulant, population de lymphocytes impliqués dans la pathogénie de la SEP. Il pourrait induire aussi une diminution des cytokines pro-inflammatoires au niveau du LCR (Studer *et al.* 2014).

#### 4.1.1.1.3. Résultats et études en cours

Dans une étude portant sur des patients atteints de SEP RR et PP (Monson *et al.* 2005), le rituximab était administré 2 fois toutes les 24 semaines pendant 96 semaines. Les résultats n'étaient pas significativement meilleurs pour le groupe sous traitement par rapport à celui sous placebo.

Dans une autre étude nord-américaine de phase II, portant sur 104 patients atteints de SEP-RR (Hauser *et al.* 2008), une dose de 1000mg de rituximab en IV était délivrée à certains patients le premier et le quinzième jour, pendant que les autres recevaient un placebo. Les résultats montraient une réduction du nombre de lésions réhaussées par le gadolinium par rapport au groupe placebo et une diminution du volume des lésions à l'IRM. Le taux de rechute était moins important dans le groupe sous rituximab.

Plus récemment, un essai portant sur une personne souffrant d'une forme sévère de SEP-SP a été publié. Il a montré que l'administration de rituximab par voie intrathécale entraînait une diminution des lymphocytes B circulants et réduction centrale des cytokines proinflammatoires (Studer *et al.* 2014).

Actuellement, aucun essai de phase III n'est en cours pour le rituximab (Ali *et al.* 2013). Néanmoins, d'autres anticorps anti-CD20, analogues du rituximab, sont à l'étude.

#### 4.1.1.1.4. Tolérance

Les effets secondaires les plus couramment observés au cours des études sur le rituximab ont été des réactions liées à la perfusion telles que des maux de tête, des sensations de chaleurs et des prurits qui sont surtout observés au cours de la première injection et diminuent lors des perfusions ultérieures. Il a également été rapporté des infections mais aussi des cas de syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson (Melzer et Meuth 2014).

D'autres effets indésirables du rituximab sont connus dans son utilisation sous la spécialité MabThera® :

- affections cardiaques : infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire et aggravation des troubles cardiaques pré-existants
- insuffisance rénale
- insuffisance respiratoire
- rares cas de LEMP avec issue fatale

#### 4.1.1.1.5. Emploi envisagé

Bien que le rituximab ne dispose pas d'AMM dans la SEP, ce médicament est parfois utilisé hors AMM dans certains cas de SEP sévère de type SP ou PP (Rommer *et al.* 2014). Le rituximab se positionnerait donc comme traitement de 3<sup>ème</sup> ligne dans la prise en charge de la SEP du fait de son rapport bénéfice/risque.

#### 4.1.1.2. Daclizumab<sup>DCI</sup>

Le daclizumab avait obtenu une AMM en février 1999 sous le nom de spécialité Zenapax® dans le traitement de prévention du rejet de greffe rénale. Cette autorisation a été retirée depuis janvier 2009.

##### 4.1.1.2.1. Substance médicamenteuse

Le daclizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé de type IgG1. Il est produit par génie génétique en utilisant la technique de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire de myélome murin. Le daclizumab HYP (high yield process) est une version modifiée de celui contenu dans le Zenapax®. En effet, le daclizumab HYP a un profil de glycosylation différent. Cette modification entraîne une diminution de l'activité cytotoxique cellulaire dépendant des anticorps. Le nom de la spécialité est Zinbryta®.

Le daclizumab est classé dans les immunosuppresseurs.

#### 4.1.1.2.2. Mécanisme d'action

Le daclizumab est un anticorps qui reconnaît spécifiquement comme antigène la sous unité  $\alpha$  du CD25 qui est le récepteur à l'interleukine 2 (IL-2). Ce complexe récepteur à haute affinité pour l'IL-2 est exprimé par les lymphocytes T activés. Le daclizumab agit comme un antagoniste de ce récepteur. Les mécanismes par lesquels le daclizumab exercerait son activité dans la SEP est résumé ci-dessous.

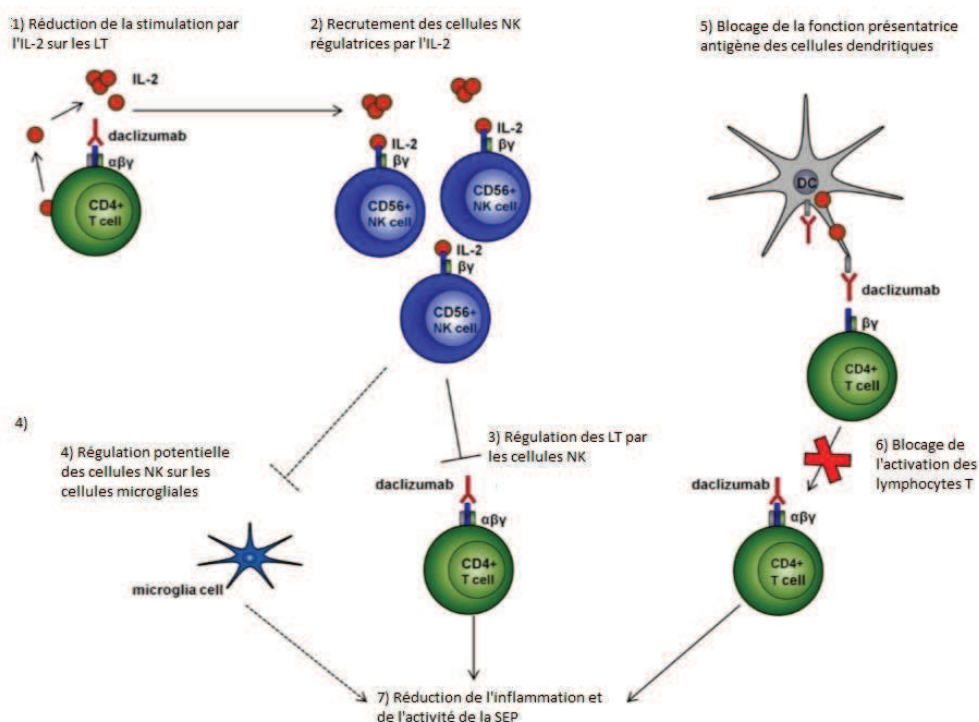


Figure 20 : Mécanismes d'action du daclizumab (Pfender et Martin 2014)

En se liant au CD25, le daclizumab empêche l'activation et la prolifération des cellules immunitaires. Il augmente l'activité des cellules NK 56+ qui ont un rôle dans la régulation de l'activité du système immunitaire en provoquant la lyse des  $L_T$  (Wiendl et Gross 2013).

#### 4.1.1.2.3. Résultats et études en cours

L'étude CHOICE est un essai de phase II qui a été réalisé entre 2005 et 2006 (Wynn *et al.* 2010). Elle avait pour but de montrer les effets de l'instauration d'un traitement par le daclizumab à faible (1mg/kg en SC) ou à forte dose (2mg/kg en SC) chez des patients atteints de SEP-RR traités par IFN- $\beta$ . En plus du traitement par IFN, les patients ont reçu

une dose de daclizumab en SC ou de placebo toutes les 2 semaines durant 24 semaines et ont été surveillés au cours des 48 semaines qui ont suivi. L'objectif primaire de cette étude était le nombre de nouvelles lésions ou l'élargissement des lésions réhaussées par le gadolinium. Les résultats ont montré une réduction de près de 70% du nombre de lésions dans le groupe recevant une forte dose de daclizumab et d'IFN et de 25% dans le groupe recevant une faible dose. Cette étude a également permis de montrer que le daclizumab entraîne une augmentation des lymphocytes NK CD56 confirmant leur rôle d'immunorégulateur. Les effets du daclizumab sont réversibles après 2-3 mois d'arrêt.

L'étude SELECT est un essai de phase II qui a eu lieu entre 2008 et 2010 (Gold *et al.* 2013). Elle compare les effets du daclizumab HYP en monothérapie à 150mg ou 300mg en SC toutes les 4 semaines à ceux d'un placebo durant une période de 52 semaines. L'objectif primaire de cette étude portait sur le taux annualisé des poussées. Les résultats ont montré une réduction de 54% des poussées dans le groupe recevant 150mg et de 50% dans le groupe à 300mg par rapport au groupe placebo.

Récemment, le daclizumab HYP a fait l'objet d'une étude multicentrique en double aveugle de phase III : DECIDE qui a testé cet anticorps dans les formes de SEP RR (Kappos *et al.* 2014). L'étude compare l'efficacité et la sécurité du daclizumab 150mg en injection SC une fois par mois par rapport à l'IFN B-1a (Avonex<sup>®</sup>) en IM. L'objectif primaire de cet essai est un meilleur contrôle du taux annualisé de poussées sur 3 ans. Les premiers résultats présentés à la réunion 2014 des Comités d'Amérique et d'Europe pour le traitement et la recherche sur la sclérose en plaques (ACTRIMS-ECTRIMS), ont montré une réduction de 45% du taux annualisé de poussées par rapport à l'IFN B-1a. De plus, les patients ayant reçu le daclizumab ont eu une réduction de 54 % de lésions T2 nouvelles ou agrandies nouvellement, une réduction de 65 % de lésions prenant le contraste au gadolinium et une réduction de 52 % de lésions T1. Les résultats complets devraient prochainement être publiés.

#### 4.1.1.2.4. Tolérance

Les essais cliniques ont pour le moment montré un profil de sécurité plutôt bon. De plus, le daclizumab ayant déjà été utilisé dans le traitement de prévention du rejet de greffe du rein, les effets indésirables susceptibles de survenir sont connus. Les effets secondaires les plus courants ont été une élévation transitoire des enzymes hépatiques, des infections et réactions cutanées. Des nausées, de la fatigue, des troubles musculo-squelettiques et des maux de tête ont également été signalés. Du fait de sa nature et de son mécanisme d'action, la surveillance au niveau du risque infectieux et du risque de pathologie

dysimmune est accrue (Pfender et Martin 2014). Les études de sécurité pré-cliniques réalisées pour le Zenapax<sup>®</sup> ont montré que le daclizumab ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.

#### 4.1.1.2.5. Emploi envisagé

Les études ont essentiellement été réalisées chez des patients atteints de SEP-RR. Le daclizumab pourrait donc être indiqué dans le traitement de 2<sup>ème</sup> ligne de la SEP RR en traitement de 150mg en SC une fois par mois. Il devrait prochainement faire l'objet d'une demande d'autorisation auprès de la FDA (Kappos *et al.* 2014).

#### 4.1.1.3. *Ofatumumab* <sup>DCI</sup>

L'ofatumumab dispose d'une AMM sous le nom de spécialité Arzerra<sup>®</sup> depuis avril 2010 dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques.

##### 4.1.1.3.1. Substance médicamenteuse

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1. Il est produit par génie génétique à partir de cellules murines recombinantes.

##### 4.1.1.3.2. Mécanisme d'action

L'ofatumumab est un anticorps qui a pour cible la protéine transmembranaire CD20. Cet antigène CD20 est une phosphoprotéine non glycosylée qui est située à la surface de plus de 95% des lymphocytes B. La liaison de l'ofatumumab au CD20 est plus forte que celle des autres anticorps anti-CD20 tels que le rituximab car il ne se fixe pas sur le même site. Cela permet à l'anticorps d'agir plus longtemps.

#### 4.1.1.3.3. Résultats et études en cours

Dans une étude de phase II, Sorensen *et al.* 2011 ont testé l'ofatumumab dans la SEP-RR. Ils ont comparé les effets de deux perfusions IV d'ofatumumab à deux semaines d'intervalle aux doses 100mg, 300mg et 700mg à ceux d'un placebo. Les résultats ont montré une réduction des lésions inflammatoires à l'IRM pour les différents dosages d'ofatumumab. De même, il a été retrouvé une déplétion en lymphocytes B dans la circulation générale (Barun et Bar-Or 2012).

Actuellement, l'ofatumumab fait l'objet d'un essai clinique de phase II testant l'efficacité de cet anticorps en injection SC à différents dosages. L'étude porte sur 200 patients atteints de SEP-RR qui reçoivent des doses variant de 3, 30 ou 60mg d'ofatumumab ou un placebo sur une durée de 6 mois. Les critères observés principalement sont l'impact sur les différents paramètres IRM ainsi que la sécurité et la tolérance du traitement (Melzer et Meuth 2014).

#### 4.1.1.3.4. Tolérance

Les effets indésirables susceptibles de survenir par le traitement par ofatumumab sont connus du fait de son emploi dans le traitement de la LLC. L'effet principal et le plus fréquent est la réaction liée à la perfusion qui comprend des symptômes divers tels que des nausées, fièvres, rash, hypo ou hypertension, problèmes respiratoires. L'ofatumumab peut aussi entraîner une neutropénie et des infections.

Aucun effet indésirable inattendu n'est survenu au cours de l'essai de phase II mais il faut bien entendu attendre les résultats de l'étude encore en cours pour mettre à jour ces données (Melzer et Meuth 2014).

#### 4.1.1.3.5. Emploi envisagé

Dans les études de phase II, l'ofatumumab a été testé chez des patients atteints de SEP-RR. Il faudra attendre les résultats de l'essai en cours pour connaître le profil de sécurité et de tolérance de l'ofatumumab et pour envisager sa place dans l'arsenal thérapeutique du traitement de la SEP.



#### 4.1.1.4. Simvastatine<sup>DCI</sup>

La simvastatine dispose d'une AMM depuis 1988. Elle est commercialisée sous différent nom de spécialité telle que Zocor<sup>®</sup>. Elle est utilisée dans le traitement des hypercholestérolémies.

##### 4.1.1.4.1. Substance médicamenteuse

La simvastatine est une substance hypolipémiante. Il s'agit d'un dérivé d'hémisynthèse d'un produit de fermentation d'*Aspergillus terreus* dont la structure est la suivante.

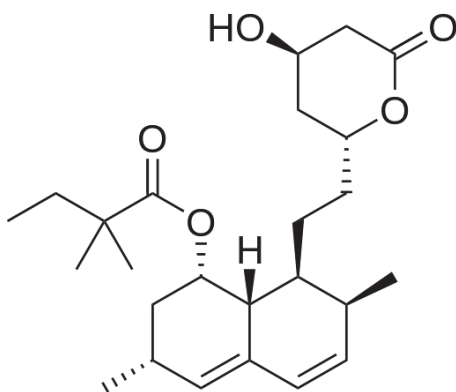


Figure 21 : Formule développée de la simvastatine

Elle appartient à la classe thérapeutique des inhibiteurs de l'HMG coA réductase.

Après une prise orale, l'absorption de la simvastatine est bonne. Elle est inactive mais grâce à une forte captation hépatique, elle est rapidement transformée par hydrolyse en un métabolite bêta-hydroxyacide actif. La simvastatine est métabolisée par le foie et est principalement éliminée dans les fécès.

##### 4.1.1.4.2. Mécanisme d'action

La simvastatine est connue comme hypocholestérolémiant. Elle exerce cet effet en inhibant la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase, une enzyme réalisant une étape précoce et limitante de la synthèse du cholestérol.

D'après des études récentes menées sur des souris, les statines ont montré un effet immuno-modulateur par inhibition des cellules présentatrices d'antigène limitant ainsi l'activation et la prolifération des lymphocytes T. De plus, il a été montré que les statines bloquaient l'expression des molécules d'adhésion ce qui inhibe la migration des leucocytes au travers la barrière hémato-encéphalique (Chataway *et al.* 2014).

#### 4.1.1.4.3. Résultats et études en cours

Les statines (simvastatine et atorvastatine) ont fait l'objet de plusieurs études ces dernières années dans le traitement de la SEP-RR en association avec de l'interféron beta-1a. En août 2011, les résultats de l'étude de phase IV SIMCOMBIN dans la SEP-RR ne montraient pas d'effet bénéfique à l'usage combiné de l'IFN B-1a à la simvastatine 80mg par jour par voie orale (Sorensen *et al.* 2011).

L'étude MS-STAT de phase II est un essai clinique en double aveugle versus placebo testant la simvastatine en monothérapie à 80mg par jour chez des patients atteints de SEP-SP. Le critère principal d'évaluation était la mesure de l'atrophie cérébrale à l'IRM. Les résultats ont montré une efficacité de cette forte dose de simvastatine sur la progression de l'atrophie cérébrale. Une amélioration significative du score EDSS a été constatée pendant le traitement. Cependant, il n'a pas été noté de réduction significative du nombre de poussées pendant les 24 mois qu'a duré l'étude (Chataway *et al.* 2014).

Actuellement, un essai de phase III est en cours visant à montrer l'innocuité, l'efficacité et les effets à long terme de la simvastatine dans la SEP-SP.

#### 4.1.1.4.4. Tolérance

Les effets indésirables observés au cours du traitement des hypercholestérolémies par simvastatine sont généralement légers et transitoires. Les plus fréquents sont des troubles digestifs tels que des nausées, vomissements, constipation ou diarrhées ; ainsi que des céphalées et des éruptions cutanées. Ces troubles sont fréquents mais diminuent avec le temps. La simvastatine peut entraîner des douleurs musculaires et dans de très rares cas des rhabdomyolyses qui nécessitent un arrêt du traitement (Merck 2014).

Dans toutes les études qui ont été menées, la simvastatine s'est avérée sûre et bien tolérée. Aucun effet inattendu n'est survenu (Chataway *et al.* 2014).

#### 4.1.1.4.5. Emploi envisagé

Au vu des résultats des études dans le traitement de la SEP-RR, l'utilisation de la simvastatine n'est plus envisagée dans cette indication. La simvastatine 80mg par voie orale pourrait se révéler une option de traitement contre la SEP secondairement progressive. Il faudra attendre les résultats des prochaines études de phase III pour confirmer cette indication possible.

#### 4.1.1.5. MD 1003 ou Biotine

##### 4.1.1.5.1. Substance médicamenteuse

Le MD1003 est aussi connu sous le nom de biotine ou vitamine H. C'est une vitamine hydrosoluble naturellement présente dans l'organisme. Il s'agit d'une coenzyme qui intervient au niveau du métabolisme des acides gras, des glucides et des acides aminés. Sa structure chimique est la suivante :

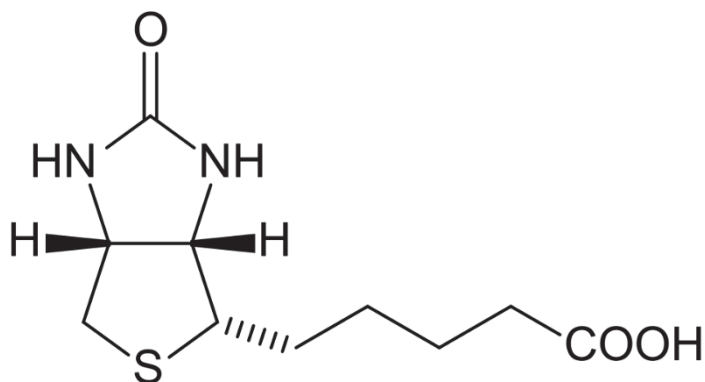


Figure 22 : Formule développée de la biotine

Cette biotine administrée par voie orale est complètement absorbée. Elle est éliminée par voie urinaire sous sa forme initiale ou sous la forme de métabolites. La biotine passe la BHE par un système de transporteur.

La vitamine H est utilisée actuellement en dermatologie en traitement d'appoint de l'alopecie diffuse sous le nom de specialite Biotine Bayer®. Elle est egalement presente en association dans des complexes vitaminiques.

#### 4.1.1.5.2. Mécanisme d'action

Le MD1003 est utilisé à une dose de 10 000 fois supérieure à la dose quotidienne recommandée. Il contribue à la stimulation de la synthèse de la myéline et améliore ainsi la propagation de l'influx nerveux. Il améliore l'activité de plusieurs enzymes carboxylases par son rôle de co-enzyme en particulier l'acétyl-coA carboxylase qui est une enzyme limitante intervenant dans la production d'énergie et dans la synthèse des acides gras, indispensables à la synthèse de la myéline. Cette haute dose de biotine active aussi le cycle de Krebs dans les axones démyélinisés pour augmenter la production d'énergie et dans les oligodendrocytes pour augmenter la production de citrate nécessaire à la synthèse des lipides.

#### 4.1.1.5.3. Résultats et études en cours

Au départ, la biotine à haute dose a été testée chez 5 patients atteints de neuropathies optiques et de leucoencéphalopathies. L'étude a montré une réponse clinique bénéfique chez ces patients. Or, il s'est avéré qu'un des patients de cette étude souffrait en réalité d'une SEP progressive. Une étude clinique de phase III (MS-SPI) a donc débuté chez des patients atteints de SEP-SP et PP. La biotine a été administrée par voie orale à la dose quotidienne de 300mg versus placebo. Les patients traités ont reçu le MD1003 pendant 1 an. L'objectif primaire de cette étude était l'amélioration du test EDSS et d'un test de vitesse de marche. Les résultats partiels, présentés en avril 2015, ont montré une amélioration du score EDSS ou du test de vitesse de marche chez 12,6% des patients recevant la biotine contre 0% dans le groupe placebo. La biotine a permis une réduction du risque de progression de la maladie de 67% chez les patients recevant le traitement. Les résultats portant sur les critères secondaires et des études IRM n'ont pas encore été communiqués (Sedel *et al.* 2015).

Une seconde étude de phase III (MS-ON) est actuellement en cours. Elle teste les effets de MD1003 chez des personnes atteints de SP souffrant d'une perte d'acuité visuelle consécutive à une névrite optique chronique. Les résultats devraient paraître d'ici la fin de l'année 2015.

#### 4.1.1.5.4. Tolérance

Dans le traitement de l'alopecie diffuse, le seul effet indésirable rapporté a été des manifestations d'hypersensibilité de type allergie. Mais les doses utilisées dans cette indication sont 10 000 fois inférieures à la dose utilisée dans l'étude.

Au cours de l'étude MS-SPI, aucun effet indésirable n'a été signalé chez 20 des patients. Deux patients ont présentés des troubles digestifs. Deux patients sont décédés durant cette étude d'insuffisance cardiaque et de pneumopathie, mais aucun lien n'a été établi avec la biotine.

#### 4.1.1.5.5. Emploi envisagé

La biotine, à la posologie journalière de 300mg, pourrait être indiquée dans le traitement de la SEP PP ou SP. Elle pourrait faire l'objet d'une demande d'AMM dès que les résultats complets des études MS-SPI et MS-ON auront été publiés (MedDay Pharmaceuticals 2015).

## 4.1.2. Nouvelles Molécules

### 4.1.2.1. Laquinimod<sup>DCI</sup> -NERVENTRA®

Le laquinimod a fait l'objet d'un refus d'AMM en mai 2014 par l'EMA en raison d'un rapport bénéfice/risque insuffisant. Cependant, des études cliniques sont poursuivies actuellement sur ce médicament.

#### 4.1.2.1.1. Substance médicamenteuse

Le laquinimod est un médicament à noyau quinoléique dont la structure chimique est la suivante.

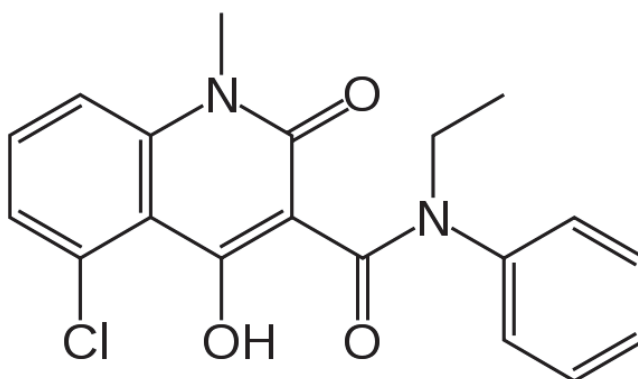


Figure 23 : Formule développée du laquinimod

Le laquinimod administré par voie orale a une très bonne biodisponibilité et est rapidement absorbé. Il est métabolisé dans le foie par le cytochrome P450.

Le laquinimod est un agent immunomodulateur.

#### 4.1.2.1.2. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du laquinimod n'est que partiellement élucidé. Il limiterait le passage des cellules immunitaires dans le SNC et modifierait la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires. Il stimulerait aussi la production et la sécrétion du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) qui a un rôle clé dans la différenciation et la

croissance des nerfs. Le laquinimod montre donc des activités anti-inflammatoires et neuroprotectrices limitant ainsi la démyélinisation et les lésions axonales.

#### 4.1.2.1.3. Résultats et études en cours

Une étude de phase II menée en double aveugle pendant 36 semaines a testé le laquinimod dans la SEP-RR. Elle étudiait l'effet du laquinimod administré par voie orale quotidiennement à 0,3mg et 0,6mg par rapport à un placebo sur les lésions cérébrales. Les résultats ont montré une diminution de 40% du nombre de lésions dans le groupe traité par le laquinimod à 0,6mg. La différence dans le groupe traité avec 0,3mg de laquinimod par rapport au placebo n'était pas significative. Les effets sur le taux de poussées et la progression du handicap n'étaient pas significatifs (Comi *et al.* 2008).

Suite à ces résultats encourageants, plusieurs études de phase III ont été entreprises :

- L'étude ALLEGRO a été menée sur un total de 1106 patients atteints de SEP-RR. Elle comparait l'effet du laquinimod à 0,6mg par voie orale à un placebo sur une période de 24 mois. L'objectif primaire de cette étude était le contrôle du nombre de poussées et secondairement la progression du handicap. Les résultats ont montré une réduction de 23% du taux annualisé de poussées, une réduction de 36% de la progression du handicap et une réduction de 33% du taux d'atrophie cérébrale chez les patients ayant reçu le traitement par rapport à ceux sous placebo (Comi *et al.* 2012).
- L'étude BRAVO, menée sur 1 331 patients atteints de SEP-RR, a comparé l'effet du laquinimod à 0,6mg à un placebo et à l'IFN-bêta 1a. L'objectif primaire d'évaluation était le taux annualisé des poussées. La réduction du nombre de poussées s'est révélée non significative par rapport au groupe placebo. Néanmoins, les résultats ont montré une réduction de l'atrophie cérébrale (Vollmer *et al.* 2014).

Actuellement, une étude de phase III dans la SEP-RR. CONCERTO teste l'efficacité et la tolérance du laquinimod à 2 dosages différents plus forts que précédemment (0,6mg et 1,2mg) versus placebo sur 1800 patients pendant 2 ans. L'objectif primaire est le contrôle de la progression du handicap en évaluant le score EDSS. Elle devrait prendre fin en 2018.

#### 4.1.2.1.4. Tolérance

Le laquinimod est bien toléré. Il peut entraîner une augmentation transitoire des transaminases. Les autres effets indésirables observés durant les différentes études comprenaient des maux de dos, maux de tête. Néanmoins, les données de sécurité précliniques chez les animaux ont montré un fort risque de cancers après une exposition à long terme ainsi qu'un risque pour l'enfant à naître chez la femme enceinte.

#### 4.1.2.1.5. Emploi envisagé

La demande d'AMM du laquinimod était pour une indication dans la SEP-RR. Le laquinimod pourrait se positionner en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne dans la prise en charge de la SEP.

### 4.1.2.2. Siponimod<sup>DCI</sup>

#### 4.1.2.2.1. Substance médicamenteuse

Le siponimod est l'acide 1-{4-[(1E)-N-{[4-cyclohexyl-3-(trifluorométhyl)benzyl]oxy}éthanimidoyl]-2-éthylbenzyl}-3-azétidinecarboxylique. Sa structure chimique est la suivante.

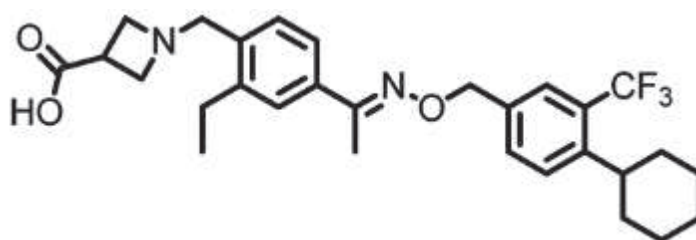


Figure 24 : Formule développée du siponimod

Cette molécule appartient à la même classe thérapeutique que le fingolimod avec une élimination de l'organisme plus rapide que ce dernier en 7 jours. Le siponimod est un immunomodulateur sélectif.



#### 4.1.2.2.2. Mécanisme d'action

Le siponimod est un modulateur sélectif du récepteur de la sphingosine-1-phosphate de type 1 (SP1) et de type 5 (SP5). Il réduit l'infiltration par les lymphocytes du SNC. Il passe la BHE et agit sur les processus neurobiologiques de la SEP en se fixant sur les récepteurs SP1 et SP5 au niveau des oligodendrocytes et des astrocytes. Cette fixation entraînerait une réduction de l'accumulation des lésions neurologiques et ralentit la progression de l'atrophie cérébrale.

#### 4.1.2.2.3. Résultats et études en cours

L'étude BOLD de phase II a été menée chez des patients atteints de SEP-RR. Dans une première cohorte de 188 patients, les différents groupes ont reçu le siponimod quotidiennement par voie orale à la dose 10mg, 2mg ou 0,5mg ou un placebo et ce pendant 6 mois. Dans une deuxième cohorte de 109 patients, ces derniers se sont vus administrer des doses de 1,25mg ou de 0,25mg de siponimod ou un placebo sur une durée de 3 mois. Dans cette seconde cohorte, la dose de 1,25mg a été atteinte par augmentation progressive de la posologie soit 0,25mg de siponimod le premier jour. L'objectif primaire de cette étude était de déterminer la dose de siponimod entraînant une réponse clinique suffisante tout en limitant le risque de survenue d'effets indésirables. Cette réponse au traitement était mesurée par le nombre de lésions actives et leur réduction observée à l'IRM. Les résultats ont montré une réduction du nombre de lésions à l'IRM par rapport au placebo pour chaque dosage utilisé avec une efficacité légèrement supérieure pour les posologies supérieures à 2mg. Bien que le siponimod semble avoir un bon profil de sécurité, la tolérance est meilleure aux doses les plus basses (Selmaj *et al.* 2013).

Actuellement, l'étude EXPAND teste le siponimod chez des patients atteints de SEP-SP. Le but est de comparer l'effet du siponimod sur la progression du handicap par rapport à un placebo. Les patients du groupe traité reçoivent des doses croissantes de siponimod sur 6 jours puis 2mg tous les jours. Les résultats complets de cette étude sont attendus vers 2017 (Kappos *et al.* 2014).

#### 4.1.2.2.4. Tolérance

Les principaux effets indésirables observés au cours de l'étude BOLD ont été des maux de tête, vertiges, nausées, bradycardie qui est limitée si l'instauration du traitement se fait à dose progressive, une augmentation des transaminases et des infections des voies respiratoires. Un infarctus est survenu chez un des patients de l'essai et chez un autre, un carcinome a été diagnostiqué. Un décès est survenu chez un patient du groupe à 1,25mg de siponimod sans que cela soit attribuable au médicament (Selmaj *et al.* 2013).

#### 4.1.2.2.5. Emploi envisagé

Par son mécanisme d'action proche du fingolimod, le siponimod pourrait être utilisé dans le traitement de fond de la SEP-RR très active en seconde intention.

### 4.1.2.3. Ocrelizumab<sup>DCI</sup>

#### 4.1.2.3.1. Substance médicamenteuse

L'ocrélizumab est un anticorps monoclonal humanisé. Il s'agit de la forme humanisée du rituximab qui est un anticorps murin. Cette version humanisée est moins immunogène que le rituximab et permet de limiter les réactions liées à la perfusion.

#### 4.1.2.3.2. Mécanisme d'action

L'ocrélizumab a pour cible la protéine transmembranaire CD20 qui est principalement présente à la surface des lymphocytes B, population de cellules immunitaires impliquées dans la pathogénie de la SEP. La liaison de l'anticorps à l'antigène CD20 provoque la lyse de ces cellules. L'ocrélizumab influence la réponse immunitaire par la déplétion des lymphocytes B qu'il entraîne.

#### 4.1.2.3.3. Résultats et études en cours

Dans une étude de phase II, l'ocrelizumab a été administré chez des patients atteints de SEP-RR à des doses de 600mg et de 2000mg. Les patients recevaient des perfusions IV de 300mg et de 1000mg au 1<sup>er</sup> et au 15<sup>ème</sup> jour. Son effet a été comparé à un placebo et à de l'IFN-β1a pendant 24 semaines. Les résultats ont montré une réduction du nombre total de lésions cérébrales actives et de poussées au terme de ces 24 semaines. L'ocrelizumab s'est révélé plus efficace que l'IFN-β1a aux deux doses utilisées (Kappos *et al.* 2011).

L'étude OPERA est aujourd'hui en cours dans les formes actives de SEP-RR. L'ocrelizumab est testé à des doses de 300mg x 2 à 15 jours la première année et 600mg 2 fois à 15j à 24 mois. L'objectif primaire de cet essai est le contrôle des poussées sur une période de 96 semaines. L'étude devrait se terminer en 2020.

#### 4.1.2.3.4. Tolérance

Des effets indésirables sévères à 24 semaines ont été relevés dans les groupes recevant l'ocrelizumab. Ce sont des syndromes de réponse inflammatoire systémique, réaction d'hypersensibilité, de l'herpès buccal et de l'anxiété. Les effets indésirables étaient aussi fréquents dans les deux dosages d'ocrelizumab (Kappos *et al.* 2011).

#### 4.1.2.3.5. Emploi envisagé

L'ocrelizumab pourrait être indiqué dans le traitement de la SEP RR active en traitement de deuxième ligne. L'administration se fait en perfusion intraveineuse.

## 4.2. Nouvelles stratégies

### 4.2.1. La remyélinisation

Jusqu'à présent, les traitements utilisés dans la prise en charge de la SEP visent surtout à moduler la réponse immunitaire. Or, cette pathologie entraîne une destruction de la gaine de myéline qui est la cause du handicap observé à la longue. Une nouvelle stratégie de traitement vise à réparer cette gaine de myéline pour rétablir la conduction nerveuse et prévenir la progression du handicap.

#### 4.2.1.1. *Anticorps anti-LINGO-1*

##### 4.2.1.1.1. Substance médicamenteuse

L'anti-LINGO-1 est un anticorps monoclonal humanisé. Il est aussi appelé BIIB033. C'est un agent de remyélinisation.

##### 4.2.1.1.2. Mécanisme d'action

Le LINGO 1 est une glycoprotéine membranaire qui n'est exprimée que dans le SNC par les neurones et les oligodendrocytes. Cette protéine inhibe la différenciation oligodendrocytaire, la survie des neurones et la régénération des axones et donc la myélinisation neuronale. En inhibant le LINGO-1, cet anticorps permettrait de promouvoir la remyélinisation et favoriserait la neuroprotection (Zéphir 2014).

#### 4.2.1.1.3. Résultats et études en cours

RENEW est une étude de phase II dont les résultats ont été présentés en avril dernier. L'anti LINGO-1 a été testé chez des patients atteints d'un premier épisode de névrite optique rétrobulbaire qui est l'un des premiers symptômes de la SEP. Les 82 patients de l'étude ont été séparés en 2 groupes, l'un recevant des corticoïdes associés à un placebo, l'autre des corticoïdes et l'anticorps anti-LINGO 1 à 100mg/kg par voie IV toutes les 4 semaines. L'objectif primaire de cet essai était l'analyse du potentiel évoqué visuel (PEV). La neuroprotection était également évaluée par la mesure de l'épaisseur de la couche des fibres nerveuses rétiniennes. Les résultats ont montré une amélioration de 34% du PEV à 6 mois et de 41% à 8 mois. L'évaluation de la neuroprotection n'a pas montré de différence significative par rapport au groupe placebo (Cadavid *et al.* 2015).

L'étude de phase II SYNERGY est actuellement en cours. Elle est menée chez des patients atteints de SEP-RR et SP. L'anti-LINGO-1 est administrée en intraveineuse à 4 dosages différents allant de 3mg/kg à 100mg/kg toutes les 4 semaines. Dans cette étude, le BIIB033 est comparé à l'IFN $\beta$ -1a. L'objectif primaire de cet essai est l'amélioration des fonctions neurologiques et/ou cognitives et/ou l'atténuation des incapacités. Les résultats de cet essai sont attendus pour 2016 (Biogen Idec 2015b).

#### 4.2.1.1.4. Tolérance

Le BIIB033 est bien toléré. Les effets indésirables les plus souvent rapportés au cours des études sont de l'asthénie, des nausées et des paresthésies. Chez un patient, il a été observé une réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion ; chez un autre, une élévation des transaminases.

#### 4.2.1.1.5. Emploi envisagé

Le BIIB033 est testé à la fois dans des SEP-RR et SP. Il faudra attendre les résultats de l'étude en cours et de celles à venir pour connaître sa place dans l'arsenal thérapeutique.

#### 4.2.1.2. TFA-12

##### 4.2.1.2.1. Substance médicamenteuse

Le TFA-12 est une nouvelle molécule obtenue par synthèse. Il s'agit d'un dérivé de la vitamine E ou  $\alpha$ -tocophérol. Il s'agit du 2-(12-hydroxy-dodécyl)-2,5,7,8-tétraméthylchroman-6-ol. Sa structure chimique est la suivante.

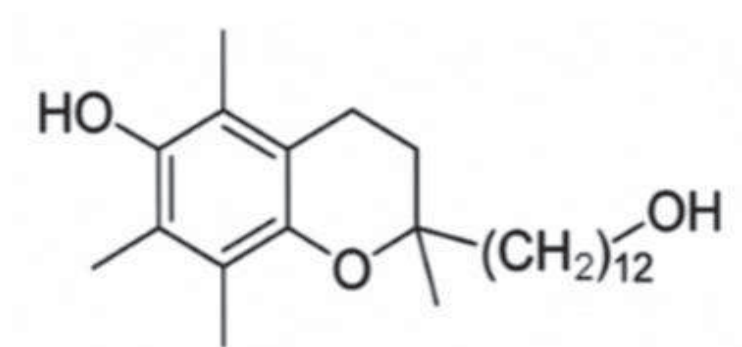


Figure 25 : Formule développée du TFA-12

##### 4.2.1.2.2. Mécanisme d'action

Le TFA-12 a montré une diminution de la production de TNF- $\alpha$  et de radicaux libres par des cellules microgliales *in-vitro* (Muller *et al.* 2004). Plus récemment, des travaux sur des modèles animaux expérimentaux de SEP ont permis de démontrer, une réduction de la formation de lésions inflammatoires. Les résultats ont aussi indiqué que le TFA-12 favorise la réparation des lésions de la myéline (Blanchard *et al.* 2013).

##### 4.2.1.2.3. Résultats et études en cours

Aucune étude n'est actuellement en cours sur le TFA-12.

#### 4.2.2. Les cellules souches

Les cellules souches sont des cellules indifférenciées qui ont la capacité de se différencier en cellules spécialisées. Bien que présentes dans notre organisme tout au long de notre vie, les cellules souches embryonnaires sont celles qui ont la capacité de différenciation et de prolifération la plus grande. Chez l'adulte, les cellules souches ne perdurent que dans certains tissus tels que le sang, la moelle osseuse et le cerveau. Elles ont une capacité de différenciation plus limitée mais pourraient être une voie prometteuse dans le traitement de la SEP (*Société Canadienne de la Sclérose en Plaques* 2015). Chacun de ces types de cellules souches (mésenchymateuses, hématopoïétiques et neuronales) fait actuellement l'objet de recherches dans le traitement de la SEP à des niveaux plus ou moins avancés.

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH), déjà utilisées dans le traitement de certaines leucémies et lymphomes font actuellement l'objet d'une étude dans le cadre d'un projet européen. Elles sont testées chez des patients atteints de SEP très actives et les résultats obtenus sont comparés aux traitements les plus actifs, c'est-à-dire le natalizumab, le fingolimod et le mitoxantrone (*Zéphir* 2014).

## CONCLUSION

Ce travail a montré que les progrès dans le domaine de la SEP sont nombreux. L'amélioration en matière de diagnostic avec l'élargissement des critères de McDonald, mettant l'IRM au premier plan, permet une prise en charge de plus en plus précoce des patients. L'instauration d'un traitement précoce pourrait permettre de retarder la survenue du deuxième épisode neurologique et aurait un effet bénéfique sur le taux de survenue de poussées à 5 ans.

Les connaissances sur l'origine et la physiopathologie de la maladie se sont accrues même s'il demeure certaines zones d'ombres. L'identification des populations de cellules immunitaires impliquées dans les phénomènes inflammatoires de la SEP a permis l'émergence de thérapies ciblées sur ces processus immunitaires.

L'émergence de nouveaux médicaments par voie orale en première intention apporte un bénéfice majeur aux patients avec des traitements moins lourds dans leur usage quotidien et améliore certainement la compliance. Bien que les résultats des études comparatives avec l'IFN soient encourageants, le recul nécessaire sur leur usage au long cours ainsi que leur effet sur la réduction du nombre de poussées et sur l'évolution du handicap n'est pas encore assez important.

L'arsenal thérapeutique s'est également agrandi du côté des thérapeutiques de deuxième et de troisième ligne pour le traitement des SEP très actives ou en échec de traitement de première ligne. Cette panoplie devrait encore s'étoffer dans les prochaines années. Néanmoins, les produits les plus actifs restent pour la plupart en usage parentéral.

La prise en charge symptomatique n'est pas en reste. En effet, l'arrivée du Sativex® pourrait améliorer la prise en charge au quotidien des douleurs liées à la SEP.

Tous ces traitements de fond montrent une efficacité sur la réduction du nombre de poussées et sur l'activité inflammatoire de la maladie. Bien que ralentie par les médicaments, la progression du handicap à long terme semble inévitable pour le moment. Néanmoins, l'instauration précoce d'une prise en charge fonctionnelle avec la kinésithérapie est, elle aussi, essentielle pour limiter l'impact du handicap sur le quotidien. De nombreuses études sont en cours et de nouvelles stratégies de traitements, telles que la remyélinisation ou l'utilisation de cellules souches, sont actuellement explorées et pourraient être une solution pour prévenir l'installation du handicap.



**cerfa**  
n° 12708\*02

## ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

**VOLET 1**  
à conserver  
par l'assuré(e)

personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)	
<b>personne recevant les soins</b> (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)	
nom et prénom <i>(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))</i>	
numéro d'immatriculation	nom et n° du centre de paiement ou de la section mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de l'organisme conventionné (pour les non salariés)
date de naissance	
<b>assuré(e)</b> (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))	
nom et prénom <i>(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))</i>	
numéro d'immatriculation	
adresse de l'assuré(e)	
identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce	
nom et prénom	raison sociale
	adresse
identifiant	n° structure <i>(AM, PMSI ou SIAST)</i>
à compléter par le prescripteur	
<input type="checkbox"/> médicament, indiquer son nom (marque ou générique) : <input type="checkbox"/> produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :	
s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration	
s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie	
durée du traitement, le cas échéant	
conditions de prise en charge	
maladie <input type="checkbox"/>	soins en rapport avec une ALD : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> soins dispensés au titre de l'art. L. 115 <input type="checkbox"/>
accident du travail ou maladie professionnelle <input type="checkbox"/>	date
Je soussigné(s), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.	
si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement	
date	signature du prescripteur
identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce	
nom et prénom	raison sociale
	adresse
identifiant	n° structure <i>(AM, PMSI ou SIAST)</i>
à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation	
mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance	
date de délivrance	

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal et articles L. 144-13 et L. 163-1-14 du Code de la sécurité sociale).  
La loi n° 98-17 du 6 janvier 1998 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant.

S 3326b



n° 12708\*02

# ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

**VOLET 2**  
à adresser à l'organisme  
d'assurance maladie

date de réception :

\_\_\_\_\_

### personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)

personne recevant les soins (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

\_\_\_\_\_

nom et n° du centre de paiement ou de la section mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de l'organisme conventionné (pour les non salariés)

date de naissance

\_\_\_\_\_

ASSURÉ(E) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

\_\_\_\_\_

adresse de l'assuré(e)

### identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom

raison sociale

adresse

identifiant

\_\_\_\_\_

n° structure

(AM, PMSM ou SIMM)

\_\_\_\_\_

### à compléter par le prescripteur

médicament, indiquer son nom (marque ou générique) :

produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :

s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration

s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie

durée du traitement, le cas échéant

### conditions de prise en charge

maladie  soins en rapport avec une ALD : oui  non  soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle  date \_\_\_\_\_

Je soussigné(e), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement

\_\_\_\_\_

date

\_\_\_\_\_

signature du prescripteur

### identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom

raison sociale

adresse

identifiant

\_\_\_\_\_

n° structure

(AM, PMSM ou SIMM)

\_\_\_\_\_

### à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation

mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

date de délivrance

\_\_\_\_\_

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal et articles L. 144-13 et L.163-1-14 du Code de la sécurité sociale).  
La loi n° 28-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant.

S 3326b

cerfa

n° 12708\*02

# ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

**VOLET 3**  
à adresser à l'organisme  
d'assurance maladie

personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)

personne recevant les soins (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

date de naissance

ASSURÉ(E) (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom

(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'immatriculation

adresse de l'assuré(e)

nom et n° du centre de paiement ou de la section  
mutilité (pour les salariés) ou nom et n° de  
l'organisme conventionné (pour les non salariés)

identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom

raison sociale

adresse

identifiant

n° structure

(AM, PMSI ou SIRET)

à compléter par le prescripteur

médicament, indiquer son nom (marque ou générique) :

produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :

s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration

s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie

durée du traitement, le cas échéant

conditions de prise en charge

maladie  soins en rapport avec une ALD : oui  non  soins dispensés au titre de l'art. L. 115

accident du travail ou maladie professionnelle  date

Je soussigné(s), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications  
et aux conditions des prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé.  
S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement

date

signature du prescripteur

identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom

raison sociale

adresse

identifiant

n° structure

(AM, PMSI ou SIRET)

à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation

mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

date de délivrance

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal et articles L. 144-3 et L. 163-1-14 du Code de la sécurité sociale).

La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant.

S 3326b

## ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

**VOLET 4**  
à conserver par le  
pharmacien, le fournisseur

**personne recevant les soins et assuré(e) (voir notice au verso du volet 1)**

**personne recevant les soins** (la ligne "nom et prénom" est obligatoirement remplie par le médecin)

nom et prénom <small>(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))</small>	
numéro d'immatriculation	<small>Nom et n° du centre de paiement ou de la section mutualiste (pour les salariés) ou nom et n° de l'organisme conventionnel (pour les non salariés)</small>
date de naissance	

**ASSURÉ(E)** (à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))

nom et prénom <small>(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))</small>	
numéro d'immatriculation	
adresse de l'assuré(e)	

**identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce**

nom et prénom	raison sociale
	adresse
identifiant	n° structure <small>(AM, FINISS ou STRAT)</small>

**à compléter par le prescripteur**

médicament, indiquer son nom (marque ou générique) :  
 produit ou prestation, indiquer sa désignation précise :

s'il s'agit d'un médicament, préciser la forme, le dosage, la posologie, la voie d'administration

s'il s'agit d'un produit ou d'une prestation, préciser la quantité de produits nécessaires ou la posologie

durée du traitement, le cas échéant

**conditions de prise en charge**

maladie  soins en rapport avec une ALD : oui  non  soins dispensés au titre de l'art. L. 115   
 accident du travail ou maladie professionnelle  date

Je soussigné(e), Docteur....., atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions des prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique établie par la Haute Autorité de Santé. S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

si prescription initiale par un établissement, date limite de la prochaine consultation dans l'établissement

date signature du prescripteur

**identification du pharmacien ou du fournisseur et de la structure dans laquelle il exerce**

nom et prénom	raison sociale
	adresse
identifiant	n° structure <small>(AM, FINISS ou STRAT)</small>

**à compléter par le pharmacien ou le fournisseur qui délivre le médicament, le produit ou la prestation**

mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

date de délivrance

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1, 441-1 et 441-6 du Code pénal et articles L. 144-13 et L.163-1-14 du Code de la sécurité sociale).  
 La loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites sur ce formulaire.  
 Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant.

## **ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception**

article R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale  
article L. 115 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

### **Notice**

**Votre médecin vous a prescrit un médicament, un produit ou une prestation dont le remboursement est subordonné à une formalité particulière.**

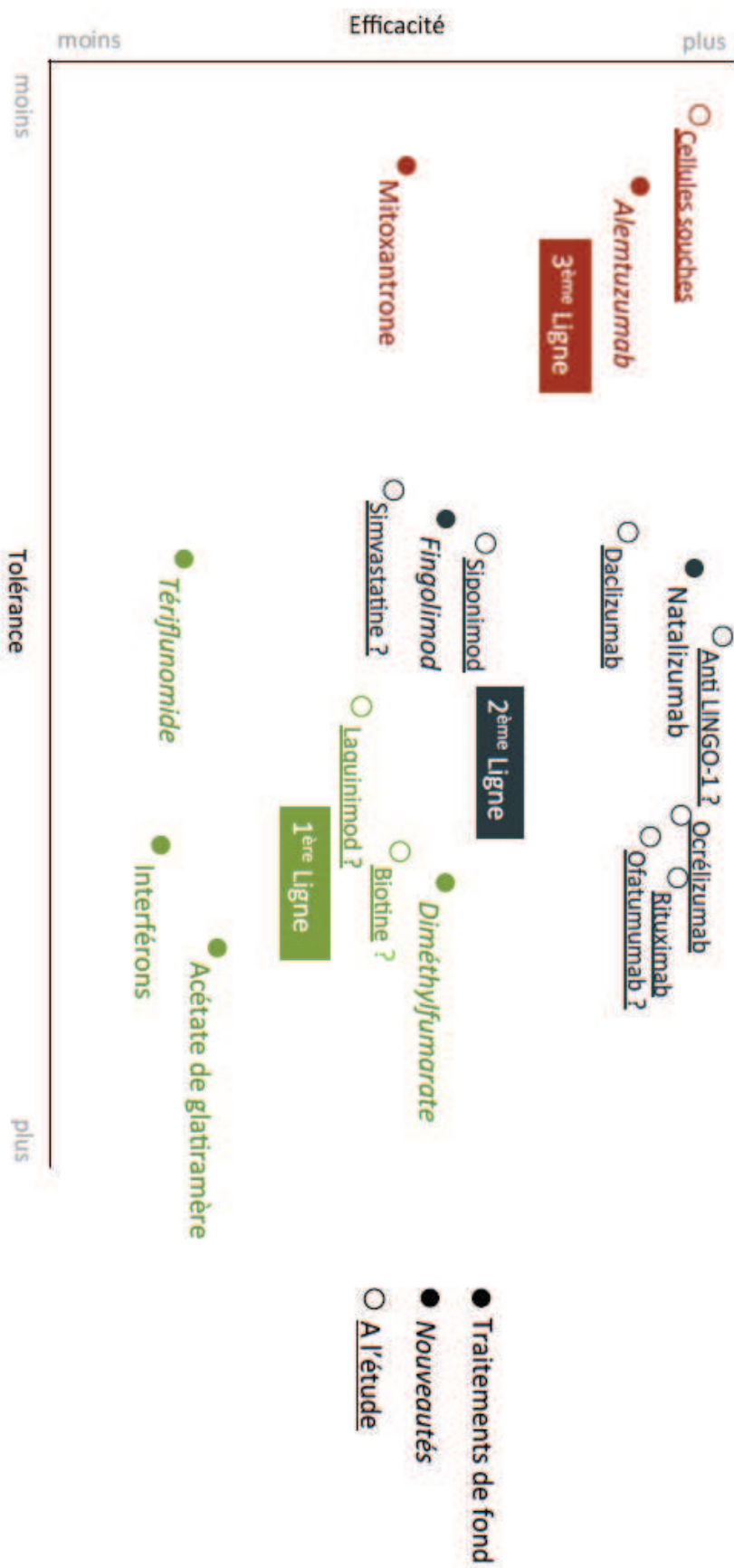
**Si vous êtes atteint(e) d'une affection de longue durée ouvrant droit à exonération du ticket modérateur, la prescription doit être prévue dans le protocole de soins établi par votre médecin traitant afin que vous puissiez bénéficier de cette exonération.**

**Pour le remboursement, les 2ème et 3ème volets du présent document doivent être adressés à votre organisme d'assurance maladie dans les mêmes conditions que votre ordonnance habituelle.**

**Vous conservez le premier volet.**

**Le pharmacien, le fournisseur ou l'établissement conserve le 4ème volet.**

Annexe 2 : Traitements actuels et à venir et leur place dans l'arsenal thérapeutique



## Références bibliographiques

- Ali R., Nicholas R. St J. et Muraro P. A. (2013). Drugs in Development for Relapsing Multiple Sclerosis. *Drugs*. 73(7), 625-650.
- Barun B. et Bar-Or A. (2012). Treatment of multiple sclerosis with Anti-CD20 antibodies. *Clinical Immunology*. 142(1), 31-37.
- Bertrand A., Epelbaum S. et Denier C. Sclérose en Plaque. In : *Cahier des ECN - Neurologie* 2ème éd. MASSON, 2009, 85-100.
- Béthoux F. (2005). Évaluation et sclérose en plaques. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*. 48(6), 369-375.
- Béthoux F. (2006). Fatigue et sclérose en plaques. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*. 49(6), 265-271.
- Blanchard B., Heurtaux T., Garcia C., Moll N. M., Caillava C., Grandbarbe L., Klosptein A., Kerninon C., Frah M., Coowar D., Baron-Van Evercooren A., Morga E., Heuschling P. et Nait Oumesmar B. (2013). Tocopherol Derivative TFA-12 Promotes Myelin Repair in Experimental Models of Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroscience*. 33(28), 11633-11642.
- Bourre B. Suivi à long terme de patients atteints de myélite aiguë partielle : facteurs pronostiques. Th D Méd, Université de Rouen, 2011.
- Brassat D. (2010). Physiopathologie de la sclérose en plaques. *La Presse Médicale*. 39(3), 341-348.
- Cadavid D., Balcer L., Galetta S., Aktas O., Ziemssen T., Vanopdenbosch L., Butzkueven H., Ziemssen F., Massacesi L., Chai Y., Xu L. et Freeman S. Evidence of Remyelination with the Anti-LINGO-1 Monoclonal Antibody B1B033 After Acute Optic Neuritis, *American Association of Neurology*. 18 au 25 avril 2015; Washington.
- Cambier J., Masson M., Dehen H. et Masson C. *Neurologie*. Elsevier-Masson, 2007.
- Chataway J., Schuerer N., Alsanousi A., Chan D., Macmanus D., Hunter K., Anderson V., Bangham C.R.M., Clegg S., Nielsen C. (2014). Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*, 383.
- Collectif. *Vidal 2015 le dictionnaire.*, Vidal, 2015.
- Comi G., Pulizzi A., Rovaris M., Abramsky O., Arbizu T., Boiko A., Gold R., Havrdova E., Komoly S., Selmaj K. W. (2008). Effect of laquinimod on MRI-monitored disease activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *The Lancet*. 371(9630), 2085–2092.
- Comi G., Jeffery D., Kappos L., Montalban X., Boyko A., Rocca M. A. et Filippi M. (2012). Placebo-controlled trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 366(11), 1000–1009.

- Depaz R., Aboab J. et Gout O. (2013). Actualités dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques. *La Revue de Médecine Interne*. 34(10), 628-635.
- Fernández O., Fernández V. et De Ramón E. (2004). Azathioprine and methotrexate in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 223(1), 29-34.
- Fromont A., Binquet C., Clerc L. et Moreau T. (2009). Épidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française. *Revue Neurologique*. 165(8-9), 671-675.
- Fromont A. Epidémiologie de la sclérose en plaques en France. Th D Médecine; Université de Bourgogne, 2012.
- Gaudelus J. (2004). Vaccin hépatite B et sclérose en plaques. *Archives de pédiatrie*. 11, 990-992.
- Gold R., Giovannoni G., Selmaj K., Havrdova E., Montalban X., Radue EW., Stefoski D., Robinson R., Riestler K., Rana J. (2013). Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 381(9884), 2167-2175.
- Hauser S. L., Waubant E., Arnold D. L., Vollmer T., Antel J., Fox R. J., Bar-Or A., Panzara M., Sarkar N. et Agarwal S. (2008). B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 358(7), 676-688.
- Kappos L., Li D., Calabresi P. A., O'Connor P., Bar-Or A., Barkhof F., Yin M., Leppert D., Glanzman R., Tinbergen J. (2011). Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*. 378(9805), 1779-1787.
- Kappos L., Bar-Or A., Cree B., Fox R., Giovannoni G., Gold R., Vermesch P., Lam E., Pohlmann H. et Wallström E. (2014a). Siponimod (BAF312) for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: Design of the phase 3 EXPAND trial. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 3(6), 751-752.
- Kappos L., Selmaj K. et Arnold D. L. Primary results of DECIDE: a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled trial of daclizumab HYP vs interferon  $\beta$ -a in RRMS patients. 2014b Sept-10 ; *Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting*, Boston.
- Kragt J., Van Amerongen B., Killestein J., Dijkstra C., Uitdehaag B., Polman C. et Lips P. (2009). Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Multiple Sclerosis*. 15(1), 9-15.
- Kurtzke JF. (1983). Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology*; 33: 1444-1452
- Lepage E., David V., Laplaud D., Wardi R., Lebrun C., Deburghgraeve V. et Coustans M. (2014). COPOUSEP : corticoïdes à forte dose par voie orale versus intraveineuse dans le traitement des poussées de sclérose en plaques : un essai randomisé en double insu : résultats du critère majeur d'efficacité à 1 mois. *Revue Neurologique*. 170, A197-A198.
- Löbermann M., Winkelmann A., Reisinger E.C. et Zettl U.K. (2009). Impfen und Multiple Sklerose. *Der Nervenarzt*. 81(2), 181-193.
- Magy, L. (2009). La sclérose en plaques. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*. 5(19), 14-19.
- Marieb E. N. et Lachaine R. *Anatomie et Physiologie Humaines*. 6<sup>ème</sup> éd. Pearson Education, 2005.



- Melzer N. et Meuth S. G. (2014). Disease-modifying therapy in multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: common and divergent current and future strategies: Immunotherapy in RRMS and CIPD. *Clinical & Experimental Immunology*. 175(3), 359-372.
- Monson N., Cravens P., Frohman E., Hawker K. et Racke M. (2005). Effect of Rituximab on the Peripheral Blood and Cerebrospinal Fluid B Cells in Patients With Primary Progressive Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*. 62, 258-264.
- Moreau T., Louvet-Giendaj C. et Chambaud K. (2009). *Sclérose en Plaques - Guide à l'usage des pharmaciens*. Biogen Idec.
- Muller T., Grandbarbe L., Morga E., Heuschling P. et Luu B. (2004). Tocopherol long chain fatty alcohols decrease the production of TNF- $\alpha$  and NO radicals by activated microglial cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 14(24), 6023-6026.
- Pfender N. et Martin R. (2014). Daclizumab (anti-CD25) in multiple sclerosis. *Experimental Neurology*. 262, 44-51.
- Polman C.H., Reingold S.C., Banwell B., Clanet M., Cohen J.A., Filippi M., Fujihara K., Havrdova E., Hutchinson M., Kappos L., Lublin F.D., Montalban X., O'Connor P., Sandberg-Wolheim M., Thompson A.J., Waubant E., Weishenker B. et Wolinski J.S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Annals of Neurology*. 69, 292-302.
- Poser C.M., Paty D.W., Scheinberg L., MacDonald W.I., Davis F.A., Ebers G.C., Johnson K.P., Sibley W.A., Silberberg D.H. et Tourtelotte W.W (1983). New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols. *Annals of Neurology*. 13, 227-231.
- Rommer P. S., Dudsek A., Stüve O. et Zettl U.K. (2014). Monoclonal antibodies in treatment of multiple sclerosis: Monoclonal antibodies and multiple sclerosis. *Clinical & Experimental Immunology*. 175(3), 373-384.
- Salou M., Elong Ngono A., Garcia A., Michel L. et Laplaud D.A. (2013). Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *La Revue de Médecine Interne*. 34(8), 479-486.
- Schluep M., Chofflon M., Kuntzer T. et Du Pasquier R. (2005). - Traitements immunomodulateurs/supprimeurs en neurologie. *La Revue Médicale Suisse*. 18.
- Schoindre Y., Terrier B., Kahn J.-E., Saadoun D., Souberbielle J.C., Benveniste O., Amoura Z., Piette J.C., Cacoub P. et Costedoat-Chalumeau N. (2012a). Vitamine D et auto-immunité. Première partie : aspects fondamentaux. *La Revue de Médecine Interne*. 33(2), 80-86.
- Schoindre Y., Terrier B., Kahn J.-E., Saadoun D., Souberbielle J.C., Benveniste O., Amoura Z., Piette J.C., Cacoub P. et Costedoat-Chalumeau N. (2012b). Vitamine D et auto-immunité. Deuxième partie : aspects cliniques. *La Revue de Médecine Interne*. 33(2), 87-93.
- Sedel F., Papeix C., Bellanger A., Touitou V., Lebrun-Frenay C., Galanaud D., Gout O., Lyon-Caen O. et Tourbah A. (2015). High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: A pilot study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 4(2), 159-169.
- Selmaj K., Li D. KB., Hartung HP., Hemmer B., Kappos L., Freedman M. S., Stüve O., Rieckmann P., Montalban X., Ziemssen T. (2013). Siponimod for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (BOLD): an adaptive, dose-ranging, randomised, phase 2 study. *The Lancet Neurology*. 12(8), 756–767.

- Smolders J., Menheere P., Kessels A., Damoiseaux J. et Hupperts R. (2008). Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 18(9). 1220-1224.
- Sorensen S., Lycke J., Erälinna J. P., Edland A., Wu X., Frederiksen J. L., Oturai A., Malmeström C., Stenager E., Sellebjerg F. et Sondergaard H. B. (2011). Simvastatin as add-on therapy to interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (SIMCOMBIN study): a placebo-controlled randomised phase 4 trial. *The Lancet Neurology*. 10, 691-701.
- Studer V., Rossi S., Motta C., Buttari F. et Centonze D. (2014). Peripheral B cell depletion and central proinflammatory cytokine reduction following repeated intrathecal administration of rituximab in progressive Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*. 276(1-2), 229-231.
- Vollmer T.L., Sorensen P.S., Zipp F., Havrdova E., Cohen J.A., Sasson N., Gilgun-Sherki Y. et Arnold D.L. (2014). A randomized placebo-controlled phase III trial of oral laquinimod for multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 261, 773-783.
- Wiendl H. et Gross C. C. (2013). Modulation of IL-2R $\alpha$  with daclizumab for treatment of multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 9(7), 394-404.
- Wynn D., Kaufman M., Montalban X., Vollmer T., Simon J., Elkins J., O'Neill G., Neyer L., Sheridan J., Wang C. (2010). Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *The Lancet Neurology*. 9(4), 381-390.
- Xiao Y., Huang J., Luo H. et Wang J. (2014). Mycophenolate mofetil for relapsing-remitting multiple sclerosis. In : *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Zéphir H. (2014). Actualités thérapeutiques dans la sclérose en plaques. *La Lettre du Neurologue*. XVIII(9), 327-334.

## Sitographie

AFSEP. C'est quoi la sclérose en plaques (SEP)? - Evolution du handicap dans la sclérose en plaques. (2011) [www.afsep.fr](http://www.afsep.fr)  
<http://afsep.fr/book/export/html/15>, consulté le 3 juin 2015.

AFSSAPS. Mise au point sur l'utilisation de la spécialité Tysabri 300mg (natalizumab) dans le traitement de la sclérose en plaques. (2011) [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/cc146aa6461948a2fc03ad5e8a08e863.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cc146aa6461948a2fc03ad5e8a08e863.pdf), consulté le 2 octobre 2014.

AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT. Résumé des Caractéristiques du Produit - Betaferon. (2014) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000081/WC500053225.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000081/WC500053225.pdf), consulté le 18 janvier 2015.

AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT. Résumé des Caractéristiques du Produit - Extavia. (2015) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).  
[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000933/WC500034701.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000933/WC500034701.pdf), consulté le 18 janvier 2015.

AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT. Résumé des Caractéristiques du Produit - Rebif. (2014) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000136/WC500048681.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000136/WC500048681.pdf), consulté le 13 janvier 2015.

AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT. Résumé des Caractéristiques du Produit - Avonex. (2014) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000102/WC500029425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000102/WC500029425.pdf), consulté le 2 avril 2015.

AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT. Résumé des Caractéristiques du Produit - Mycophenolate. (2015) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000082/WC500021864.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000082/WC500021864.pdf), consulté le 18 janvier 2015.

AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT. Résumé EPAR à l'intention du public - Aubagio. (2015) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002514/WC500148685.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002514/WC500148685.pdf), consulté le 16 janvier 2015.

AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT. Résumé des Caractéristiques du Produit - Aubagio. (2014) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002514/human\\_med\\_001645.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002514/human_med_001645.jsp&mid=WC0b01ac058001d124), consulté le 16 janvier 2015.

AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT. Résumé EPAR à l'intention du public - Tecfidera. (2014) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002601/WC500162072.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002601/WC500162072.pdf), consulté le 12 février 2013.

AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT. Résumé des Caractéristiques du Produit - Tecfidera.  
[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR -  
Product\\_Information/human/002601/WC500162069.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002601/WC500162069.pdf) , consulté le 15 janvier 2015.

AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT. Résumé EPAR à l'intention du public - Plegridy. (2014)  
[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR -  
Summary for the public/human/002827/WC500170305.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002827/WC500170305.pdf) , Consulté le 20 janvier 2015.

AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT. Résumé des Caractéristiques du Produit - Plegridy. (2015)  
[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR -  
Product\\_Information/human/002827/WC500170302.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002827/WC500170302.pdf) , consulté le 31 mars 2015.

AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT. Résumé EPAR à l'intention du public - Gilenya. (2014)  
[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002202/huma  
n\\_med\\_001433.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002202/human_med_001433.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125) ,  
consulté le 16 janvier 2015.

AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT. Résumé des Caractéristiques du Produit - Gilenya®  
fingolimod. (2015) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002202/huma  
n\\_med\\_001433.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002202/human_med_001433.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125) ,  
consulté le 16 janvier 2015.

AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT. Résumé des Caractéristiques du Produit - Lemtrada. (2014)  
[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR -  
Product\\_Information/human/003718/WC500150521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003718/WC500150521.pdf) , consulté le 19 janvier 2015.

AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT. Résumé EPAR à l'intention du public-Fampyra. (2011)  
[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR -  
Summary for the public/human/002097/WC500109958.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002097/WC500109958.pdf) , consulté le 12 février 2013.

AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT. Résumé des Caractéristiques du Produit - MabThera.  
(2015) [www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/)

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR -  
Product\\_Information/human/000165/WC500025821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000165/WC500025821.pdf) , consulté le 13 janvier 2015.

AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT. Résumé EPAR à l'intention du public-Lemtrada  
alemtuzumab. (2013) [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR -  
Summary for the public/human/003718/WC500150523.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003718/WC500150523.pdf) , consulté le 19 janvier 2015.

Androdias, G. et Chenevier, F. La sclérose en plaques : les traitements de fond. (2012) [www.rhone-  
alpes-sep.org](http://www.rhone-alpes-sep.org)

[http://www.rhone-alpes-sep.org/wp-content/uploads/2013/02/traitements\\_SEP\\_31-03-2012.pdf](http://www.rhone-alpes-sep.org/wp-content/uploads/2013/02/traitements_SEP_31-03-2012.pdf),  
consulté le 15 janvier 2015.

ANSM. Rapport Gardasil - Comité technique de pharmacovigilance. (2014) [www.ansm.sante.fr  
http://ansm.sante.fr/content/download/61637/791249/version/2/file/Rapport\\_Gardasil\\_Avril-2014.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/61637/791249/version/2/file/Rapport_Gardasil_Avril-2014.pdf) , consulté le 3 avril 2015.

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Solumedrol. (2009) [www.ansm.sante.fr  
http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0165262.htm](http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0165262.htm) , consulté le 1 décembre 2015.

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Copaxone. (2013) [www.ansm.sante.fr  
http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222708.htm](http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222708.htm) , consulté le 1 décembre 2015.

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Elsep. (2012) [www.ansm.sante.fr  
http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0205954.htm](http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0205954.htm) , consulté le 17 avril 2014.

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Imurel. (2010) [www.ansm.sante.fr  
http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0168346.htm](http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0168346.htm) , consulté le 13 janvier 2015.

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Endoxan. (2005) [www.ansm.sante.fr  
http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0139134.htm](http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0139134.htm) , consulté le 16 février 2015.

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Méthotrexate. (2011) [www.ansm.sante.fr  
http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0202412.htm](http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0202412.htm) , consulté le 16 février 2015.

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Sativex. (2014) [www.ansm.sante.fr  
http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242579.htm](http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0242579.htm) , consulté le 17 avril 2014.

ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - Tysabri. (2013). [www.ansm.sante.fr  
http://www.ansm.sante.fr/content/download/12064/.../lp080502\\_rcp-notice.pdf](http://www.ansm.sante.fr/content/download/12064/.../lp080502_rcp-notice.pdf) , consulté le 13 janvier 2015.

BAYER. Monographie de Produit - Sativex. (2015) [www.bayer.ca  
http://www.bayer.ca/files/SATIVEX-PM-FR-31-MAR-2015-141001.pdf?](http://www.bayer.ca/files/SATIVEX-PM-FR-31-MAR-2015-141001.pdf?) , consulté le 15 avril 2015.

BIOGEN IDEC. Monographie de produit - Fampyra. (2014) [www.biogenidec.com  
http://www.biogenidec.ca/Admin/Public/Download.aspx?file=Files%2FFiler%2FCanada%2FProduct\\_Information\\_FR%2FFAMPYRA\\_FR%2F12December2014-Fampyra-Monograph-Fr.pdf](http://www.biogenidec.ca/Admin/Public/Download.aspx?file=Files%2FFiler%2FCanada%2FProduct_Information_FR%2FFAMPYRA_FR%2F12December2014-Fampyra-Monograph-Fr.pdf) , consulté le 14 avril 2015.

BIOGEN IDEC. Monographie de produit - Tecfidera. (2015a) [www.biogenidec.com  
http://www.biogenidec.com/therapies\\_tecfidera.aspx?ID=13012](http://www.biogenidec.com/therapies_tecfidera.aspx?ID=13012) , consulté le 17 mars 2015.

BIOGEN IDEC. Biogen Presents New Anti-LINGO-1 Phase 2 Acute Optic Neuritis Data Demonstrating Neurological Repair. (2015b) [http://media.biogen.com  
http://media.biogen.com/press-release/corporate/biogen-presents-new-anti-lingo-1-phase-2-acute-optic-neuritis-data-demonstra](http://media.biogen.com/press-release/corporate/biogen-presents-new-anti-lingo-1-phase-2-acute-optic-neuritis-data-demonstra) , consulté le 18 mai 2015.

COLLÈGE DES ENSEIGNANTS EN NEUROLOGIE. Collège des enseignants en Neurologie - Sclérose en plaques. [www.cen-neurologie.fr  
http://www.cen-neurologie.fr/2eme-cycle/Items%20inscrits%20dans%20les%20modules%20transversaux/Scl%C3%A9rose%20en%20plaques/index.phtml](http://www.cen-neurologie.fr/2eme-cycle/Items%20inscrits%20dans%20les%20modules%20transversaux/Scl%C3%A9rose%20en%20plaques/index.phtml) , consulté le 13 février 2015.

Conférence de Consensus. (2001) [www.has-sante.fr  
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/sclerose3.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/sclerose3.pdf) , consulté le 10 septembre 2014.

GENZYME. Communiqué de presse - Dans l'étude TOPIC, AUBAGIO® en une prise par jour retarde le développement d'une sclérose en plaques (SEP) cliniquement définie. (2013a) [www.sanofi.com](http://www.sanofi.com)  
[http://www.sanofi.com/Images/32698\\_20130425\\_aubagio\\_ms\\_fr.pdf](http://www.sanofi.com/Images/32698_20130425_aubagio_ms_fr.pdf), consulté le 16 janvier 2015.

GENZYME. Monographie de produit – Aubagio. (2013b) [www.genzyme.ca](http://www.genzyme.ca)  
[http://www.genzyme.ca/thera/docs/ca\\_fr\\_pdf\\_ms\\_aubagiopi.pdf](http://www.genzyme.ca/thera/docs/ca_fr_pdf_ms_aubagiopi.pdf), consulté le 17 mars 2015.

GENZYME. Monographie de produit - Lemtrada. (2013c) [www.genzyme.ca](http://www.genzyme.ca)  
[http://www.genzyme.ca/thera/docs/ca\\_fr\\_pdf\\_ms\\_lemtradapi.pdf](http://www.genzyme.ca/thera/docs/ca_fr_pdf_ms_lemtradapi.pdf), consulté le 18 mars 2015.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. HAS - Commission de la Transparence - Copaxone. (2011)  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/synthese\\_davis\\_copaxone\\_-\\_ct-9471.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/synthese_davis_copaxone_-_ct-9471.pdf), consulté le 18 novembre 2013.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. HAS - Commission de la Transparence - ELSEP 2mg/ml. (2004)  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)  
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031530.pdf>, consulté le 2 novembre 2015.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. HAS - Actes et Prestations – Affection de Longue Durée Sclérose en plaques. (2014) [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap\\_ald\\_25\\_sep\\_actualisation.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/lap_ald_25_sep_actualisation.pdf), consulté le 14 novembre 2014.

LORSEP. LORSEP -Réseau Lorrain pour la Prise en Charge de la Sclérose en Plaques - Les traitements de la sclérose en plaques. (2013) [www.lorsep.org](http://www.lorsep.org)  
<http://www.lorsep.org/infos/traitement-sclerose-plaque.htm>, consulté le 14 janvier 2015.

MEDDAY PHARMACEUTICALS. MedDay annonce que son étude pivot de phase III sur le MD1003 chez des patients atteints de sclérose en plaques progressive a donné des résultats positifs. (2015) [www.medday-pharma.com](http://www.medday-pharma.com)  
<http://www.medday-pharma.com/news-and-events/medday-annonce-que-son-tude-pivot-de-phase-iii-sur-le-md1003-chez-des-patients-atteints-de-scl-rose-en-plaques-progressive-a-donn-des-r-sultats-positifs/>, consulté le 5 avril 2015.

MEDDISPAR. Médicaments à dispensation particulière.  
<http://www.meddispar.fr/>, consulté le 14 avril 2015.

MERCK. Monographie de produit - Zocor. (2014) [www.merck.ca](http://www.merck.ca)  
[http://www.merck.ca/assets/fr/pdf/products/ZOCOR-PM\\_F.pdf](http://www.merck.ca/assets/fr/pdf/products/ZOCOR-PM_F.pdf), consulté le 15 mai 2015.

NOVARTIS. Monographie de produit - Gilenya. (2014) [www.novartis.ca](http://www.novartis.ca)  
<http://www.novartis.ca/asknovartispharma/download.htm?res=gilenya...fingolimod>, consulté le 17 mars 2015.

RESEAU RHONE-ALPES SEP. Protocole Endoxan®(cyclophosphamide) dans la sclérose en plaques. (2013) [www.rhone-alpes-sep.org](http://www.rhone-alpes-sep.org)  
<http://www.rhone-alpes-sep.org/wp-content/.../03/ENDOXAN-Protocole.pdf>, consulté le 15 janvier 2015.

- Rougier B. FRANCE INFO – La vente du Sativex ajournée en raison de son prix. (2015) [www.franceinfo.fr](http://www.franceinfo.fr)  
<http://www.franceinfo.fr/vie-quotidienne/sante/article/la-vente-du-sativex-ajournee-en-raison-de-son-prix-691216>, consulté le 15 juin 2015.
- Société Canadienne de la Sclérose en Plaques. (2015) [www.beta.scleroseenplaques.ca](http://www.beta.scleroseenplaques.ca)  
<https://beta.scleroseenplaques.ca/nouvelles-sur-la-recherche/traitements-a-letude>, consulté le 30 avril 2015.
- TEVA. Monographie de produit - Copaxone. (2011) [www.tevacanadainnovation.com/](http://www.tevacanadainnovation.com/)  
[http://www.tevacanadainnovation.com/downloads/Copaxone\\_PM\\_FR.pdf](http://www.tevacanadainnovation.com/downloads/Copaxone_PM_FR.pdf), consulté le 29 janvier 2015.
- TEVA. Prescribing Information. (2014) [www.copaxone.com](http://www.copaxone.com)  
<https://www.copaxone.com/resources/pdfs/prescribinginformation.pdf>, consulté le 13 janvier 2015.
- THERIAQUE.  
[http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_simple.php#](http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#), consulté le 17 mars 2015.
- Vomscheid, J. (2009). *La sclérose en plaques et l'évolution des traitements* [http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA\\_T\\_2009\\_LAURENT-DARGENT\\_JONATHAN.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2009_LAURENT-DARGENT_JONATHAN.pdf), consulté le 25 février 2015.
- Zalc, B. INSERM - Institut national de la santé et de la recherche médicale - Sclérose en Plaques (SEP). (2014) [www.inserm.fr](http://www.inserm.fr)  
<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sclerose-en-plaques-sep>, consulté le 18 janvier 2015.

## SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.

