

Sommaire

PARTIE I : LA SCLEROSE EN PLAQUES

1. HISTORIQUE	19
2. EPIDEMIOLOGIE DE LA SCLEROSE EN PLAQUE	22
2.1 LA SCLEROSE EN PLAQUE, AU NIVEAU MONDIAL	22
2.2 LA SCLEROSE EN PLAQUES, EN FRANCE	25
3. ETIOLOGIE DE LA SEP.....	28
3.1 FACTEURS GENETIQUES	28
3.1.1 Facteurs liés au complexe HLA	30
3.1.2 Facteurs non liés au complexe HLA	31
3.2 FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX.....	31
3.2.1 Théorie Hygiéniste	31
3.2.2 Exposition au soleil et Vitamine D.....	33
3.2.3 Tabac	34
3.2.4 Microbiote Intestinal.....	35
3.2.5 Facteurs Nutritionnels	36
3.2.6 Agents infectieux (l'exemple du Virus Epstein-Barr).....	39
3.2.7 Vaccinations.....	40
4. ANATOMO-PHYSIOPATHOLOGIE DE LA SEP	42
4.1 LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL : VUE D'ENSEMBLE	42
4.2 SEP : DEFINITION ET DESCRIPTION PHYSIOPATHOLOGIQUE GENERALE	44
4.3 SEP ET MECANISMES AUTO-IMMUNS.....	46
4.3.1 Acteurs de l'Immunité Innée	47
4.3.2 Acteurs de l'Immunité Adaptative	48
5. CLINIQUES – SYMPTOMATOLOGIE DE LA SEP	57
5.1 LES MECANISMES D'EVOLUTIONS DE LA SEP	57
5.2 LES DIFFERENTES FORMES DE SEP (DESCRIPTION PHENOTYPIQUE)	59
5.2.1 Phénotypes généraux	59
5.2.2 Phénotypes particuliers.....	61
5.3 LES DIFFERENTES PHASES DE LA SYMPTOMATOLOGIE.....	62
5.3.1 Phase initiale.....	62
5.3.2 Phase d'état	65

6. DIAGNOSTIC DE LA SEP	74
6.1 CRITERES CLINIQUES (EDSS)	74
6.2 IRM CEREYRO-SPINAL (ELEMENT DETERMINANT DU DIAGNOSTIC)	76
6.3 EXAMENS COMPLEMENTAIRES	80
6.3.1 Examen du LCR (Liquide Céphalo-rachidien).....	80
6.3.2 Biomarqueurs plasmatiques : une innovation diagnostic ?	81
6.4 CRITERES MACDONALDS	82

PARTIE II : LA PRISE EN CHARGE GLOBALE DE LA SEP

1. TRAITEMENTS SPECIFIQUES DE LA SEP	85
1.1 TRAITEMENTS DE POUSSEES INFLAMMATOIRES	85
1.1.1 Les corticoïdes	85
1.1.2 L'échange plasmatique (Plasmaphérèse)	87
1.2 TRAITEMENTS DE FONDS	89
1.2.1 Les Immunomodulateurs	89
1.2.2 Les Immunosuppresseurs	98
1.2.3 Thérapeutiques Annexes (Utilisation Hors AMM)	124
1.3 ALGORITHMES DECISIONNELS THERAPEUTIQUES DANS LA SEP-RR	127
1.4 ALGORITHMES DECISIONNELS THERAPEUTIQUES DANS LES SEP PROGRESSIVES (SEP-SP, SEP-PP)	130
2. PRISE EN CHARGE SYMPTOMATIQUE DE LA SEP	132
2.1 PEC DE LA SPASTICITE	132
2.2 PEC DE LA DOULEUR	134
2.3 PEC DE LA FATIGUE	136
2.4 PEC DES TROUBLES ANXIODEPRESSIFS.....	139
2.5 PEC DES TROUBLES DE LA LOCOMOTION.....	140
2.5.1 Troubles de la Marche	140
2.5.2 Ataxie et troubles cérébelleux	142
2.6 PEC DES TROUBLES DU TRANSIT	143
2.7 PEC DES TROUBLES URINAIRES ET SEXUELS.....	146

PARTIE III : ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT A L'OFFICINE

1. SEP ET OFFRE DE SOINS EN FRANCE : LES ACTEURS IMPLIQUES DANS L'ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT	150
1.1 LE NEUROLOGUE LIBERAL : UN ACTEUR CENTRAL DU SYSTEME DE SOIN FRANÇAIS.....	150
1.2 STRUCTURE DE SOIN ET RESEAUX DE SANTE : UNE PLUS-VALUE POUR LES PATIENTS.....	152
1.2.1 Les réseaux de santé spécialisés dans la SEP : le modèle CRC-SEP	153
1.2.2 Les CHU (Centres Hospitalo-Universitaire)	154

1.2.3 Centres de rééducation spécialisés	155
1.2.4 Les associations de patients	156
1.3 CONCLUSION SUR L'ETAT DES LIEUX ACTUEL DE LA PRISE EN CHARGE DE LA SEP EN MEDECINE DE VILLE ..	156
1.4 LE PHARMACIEN D'OFFICINE : UN ELEMENT CLE DANS LA REUSSITE DE CE SYSTEME DE SOIN	157
2. EXEMPLES DE PRISE EN CHARGE GLOBALE A L'OFFICINE : COMMENTAIRES	
D'ORDONNANCES.....	158
2.1 CAS CLINIQUE N°1 : MME XX	158
2.2 CAS CLINIQUE N°2 : MR XY	171
CONCLUSION	182
BIBLIOGRAPHIE	184
ANNEXES	206

Liste des Figures et Tableaux

- Figure 1 :** Prévalence de la SEP à l'échelle mondiale (Gradient Nord/Sud)
- Figure 2 :** Prévalence de la SEP pondérée par l'âge et le sexe (mise en évidence du Sex ratio)
- Figure 3 :** Taux standardisés de prévalence (SPR) de la SEP en France (par département)
- Figure 4 :** Effets anti-inflammatoires de la fumée de tabac et propriétés neurotoxiques de ces composants
- Figure 5 :** Structure d'une unité neuronale
- Figure 6 :** Physiopathologie de la SEP
- Figure 7 :** Différentiation des LT-CD4+ naïfs sous la pression de sélection cytokinique
- Figure 8 :** Déroulement de la réponse immunitaire médiée par les LT CD8+, de la périphérie vers le SNC
- Figure 9 :** Phénomènes de poussée et progression dans la SEP
- Figure 10 :** Les différents profils évolutifs de SEP
- Figure 11 :** Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)
- Figure 12 :** IRM cérébrale avec hypersignaux pondérés en T2
- Figure 13 :** IRM cérébrale avec lésions prenant le Gadolinium en T1
- Figure 14 :** IRM médullaire avec signal pondéré en T2 (hypersignal intramédullaire entre C3 et C4)
- Figure 15 :** Profils de biomarqueurs plasmatiques caractéristiques des différentes formes de SEP
- Figure 16 :** Critères McDonald dans le diagnostic de SEP
- Figure 17 :** Prise en charge des poussées de SEP (arbre décisionnel)
- Figure 18 :** Schéma de fonctionnement de la Plasmaphérèse
- Figure 19 :** Photo d'un appareil de Plasmaphérèse
- Figure 20 :** Algorithme de gestion des risques de LEMP des patients traités par Natalizumab
- Figure 21 :** Liste des effets indésirables graves récents notifiés dans l'alerte de pharmacovigilance concernant l'utilisation du Lemtrada®
- Figure 22 :** Algorithme décisionnel thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de SEP-RR
- Figure 23 :** Répartition des neurologues libéraux (chiffres ANLLF 2004)
- Figure 24 :** Ordonnance de Tecfidera®
- Figure 25 :** Ordonnance d'homéopathie (partie 1)
- Figure 26 :** Ordonnance d'homéopathie (partie 2)
- Figure 27 :** Ordonnance de Copaxone®
- Figure 28 :** Ordonnance pour la prise en charge des AVF

- Tableau 1 :** Maladie héréditaire versus maladie multigénique
- Tableau 2 :** Les principaux types de douleurs décrits dans le SEP
- Tableau 3 :** Prévalences des différents troubles décrits chez les patients atteints de SEP
- Tableau 4 :** Présentation des cinq spécialités d'immunomodulateurs prescrits dans la SEP
- Tableau 5 :** Résultats des études de phase III évaluant l'efficacité des IFN- β dans la prise en charge des SEP-RR
- Tableau 6 :** Résultats des études de phase III évaluant l'efficacité du DMF dans la prise en charge des SEP-RR
- Tableau 7 :** Résultats de deux études contrôlées évaluant l'efficacité de la Mitoxantrone dans la SEP
- Tableau 8 :** Résultats de deux études de phase III évaluant l'efficacité du Fingolimod dans la SEP-RR
- Tableau 9 :** Résultats de deux études de phase III évaluant l'efficacité du Tériflunomid dans la SEP-RR
- Tableau 10 :** Résultats de deux études de phase III évaluant l'efficacité de l'Alemtuzumab dans la SEP-RR
- Tableau 11 :** Résultats des études OPERA (I et II) et ORATORIO, évaluant l'efficacité de l'Ocrélizumab dans la prise en charge de patients atteints de SEP-RR et SEP-PP
- Tableau 12 :** Résultats des études de phase III CLARITY et ORACLE MS, évaluant l'efficacité de la Cladribine dans la prise en charge de patients atteints de forme active de SEP-RR et des patients ayant subi un SCI

Liste des Abréviations

AG : Acétate de glatiramère

AGS : Acides gras saturés

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : Autorisation de mise sur la marché

ANLLF : Association des neurologues libéraux de langue française

ANSM : Agence nationale de la sécurité du médicament et des produits de santé

ARCEP : Fondation pour la recherche sur la sclérose en plaques

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVF : Algie vasculaire de la face

BAV : Baisse de l'acuité visuelle

BHE : Barrière hémato-encéphalique

BOC : Bandes oligoclonales

CEPS : Comité économique des produits de santé

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CMH (ou HLA) : Complexe majeur d'histocompatibilité

CNAMTS : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés

CPA : Cellules présentatrices d'antigènes

CPAM : Caisse primaire d'assurance maladie

CRC-SEP : Centres de ressources compétences SEP

CT : Commission de transparence

DIS : Dissémination spatiale

DIT : Dissémination temporelle

DMF : Diméthylfumarate

DSM-IV : Diagnostic and statistical manual of mental disorders

EAE : Encéphalomyélite allergique expérimentale

EBV : Epstein-Barr virus

ECBU : Examen cytot bactériologique des urines

ECG : Electrocardiogramme
EDSS : Expanded disability status scale
EMA : Agence européenne du médicament
GABA : acide gamma-aminobutyrique
HAS : Haute autorité de santé
HR : Hazard ratio
IASP : Association internationale pour l'étude de la douleur
IDM : Infarctus du myocarde
IFN : Interferon
IgG : Immunoglobuline G
IH : Insuffisance hépatique
IL : Interleukine
IMAO : Inhibiteurs de la monoamine oxydase
IMC : Indice de masse corporel
INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
IR : Insuffisance rénale
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IRNA : Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline
ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine
IV : intraveineuse
JCV : John Cunningham Virus
LB : Lymphocyte B
LCR : Liquide céphalo-rachidien
LEMP : Leucoencéphalite multifocale progressive
LT : Lymphocyte T
MBP : protéine de surface de la myéline
MNI : Mononucléose infectieuse
MSA : Mutualité sociale agricole

MTX : Méthotrexate

NFS : Numération formule sanguine

NORB : Névrite optique rétrobulbaire

NRF2 : Nuclear E2 related transcription factor

OFSP : Office fédéral de la santé publique

OMS : Organisation mondiale de la santé

PA : Pression artérielle

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PTI : Purpura thrombocytopénique immunologique

RGO : Reflux gastro-œsophagiens

RTU : Recommandation temporaire d'utilisation

SC : Sous cutanée

SCI : Syndrome cliniquement isolé

SEP : Sclérose en plaques

SNC : Système nerveux central

SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie

TMO : Transplantation de moelle osseuse

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VTI : Vitesse de transmission de l'information

PARTIE 1 : LA SCLEROSE EN PLAQUE

1 HISTORIQUE

Les premiers documents faisant états de l'existence de la sclérose en plaques n'ont fait leurs apparitions qu'à partir du 15^{ème} siècle. En effet, d'autres maladies telles que la tuberculose, les cancers, les rhumatismes, furent décrits bien plus tôt dans la littérature scientifique. Certains épistémologistes ont émis l'hypothèse que ce retard de description est imputable au fait que les dégradations corporelles causées par la SEP ciblent principalement des organes qui disparaissent précipitamment après la mort. De ce fait, les analyses post-mortem (principal vecteur de découvertes médicales dans le passé) ne permettaient pas de poser un diagnostic tangible sur cette maladie. Les premiers récits évoquant cette maladie ne vont émerger, dans un premier temps, que sous la forme de journaux personnels de célèbres personnages, qui, par la description de leurs infortunes physiques, décriront un faisceau de symptômes évocateurs de la sclérose en plaque. (1)

La première de ces histoires date de 1421. Une certaine Sainte Lidwina de Schiedam, habitante de cette ville, relate des faits troublants. En effet, suite à une chute à l'âge de 16 ans, compliquée d'une surinfection locale, cette fille se mit à développer des difficultés à la marche, entraînant la nécessité de se maintenir par appui sur des meubles. Des douleurs lancinantes dans la figure furent également décrites. Faute de connaissances, les scientifiques de l'époque s'en remirent au divin pour justifier cette clinique quelque peu troublante. Mais quelques temps plus tard, la progression de la maladie fut inexorable. S'en suivit une apparition successive de multiples symptômes (paralysie du bras droit, cécité partielle, paralysie des membres inférieurs, escarres, troubles de la déglutition...). Lidwina décéda au cours de sa 53^{ème} année, à la suite de complications rénales, probablement causées par des troubles urinaires (1-2). A *posteriori*, cette histoire relate pour la première fois, une description approximative de la forme progressive de la maladie.

Une des histoires marquantes dans la découverte de cette maladie, fut également celle du manuscrit d'Auguste d'Este (1794-1848), petit-fils illégitime du roi Georges III d'Angleterre, et neveu de la Reine Victoria.

Ce manuscrit prend tout son sens à partir de 1822. Agé de 28 ans, Auguste fit face à des difficultés à la marche (boitillement) lors de l'enterrement d'un de ces amis proches. Quelques jours plus tard, il présenta des troubles oculaires important l'empêchant de lire son courrier lui-

même. Des semaines plus tard, il récupéra en intégralité sa vision, sans le moindre traitement (1). Pendant les années 1825 et 1826, il signale à plusieurs reprises des taches noires flottant devant les yeux. En octobre 1827, il constate qu'il voit double, chaque œil, écrit-il, "regardant pour son propre compte". En même temps, il éprouve des difficultés dans les escaliers et chute de plus en plus souvent, étant parfois incapable de se relever seul. Il constate une perte de la sensibilité du bas du dos qui l'inquiète beaucoup. Il ne récupère pas totalement cette fois mais peut cependant se rendre en Italie en 1828. Il signale alors que, malgré un besoin pressant, il est parfois incapable d'uriner. Les médecins attribuent ces difficultés à "un rétrécissement des voies naturelles". (1)

L'année 1829 se caractérisa par l'apparition des troubles de la sensibilité dans les membres inférieurs et une impuissance sexuelle. Son état se stabilisa jusqu'en 1843. A partir de cette date, il fera face à de multiples symptômes (perte de force et de mobilité (1843), spasmes (1846), vertiges (1846), paralysie quasi-complète des jambes (1847), tremblements incontrôlés de la main (1848)) qui vont apparaître sous forme de crises sporadiques (1).

Cette "histoire clinique" permet d'établir de manière rétrospective le diagnostic de SEP. On y constate quasiment l'ensemble des caractéristiques de la maladie telles qu'elles se présentent encore de nos jours.

Charles-Prosper Ollivier d'Angers fut le premier à rapporter dans la littérature médicale en 1824, dans son « Traité des maladies de la moelle épinière », le cas d'un jeune homme de 20 ans, très probablement atteint d'une forme rémittente de SEP (2).

Dans la foulée de ces observations, le début du 19^{ème} siècle fut marqué par de très grandes découvertes conceptuelles et techniques dans le domaine des neurosciences. On peut noter (3) :

- 1824 : 1^{ère} description officielle des nerfs
- 1837 : Robert Remak décrit la gaine de myéline
- 1838 : 1^{ères} représentations des lésions anatomiques de la moelle : sclérose en taches ou en îles (Cruveilhier et Carswell)
- 1846 : 1^{ère} observation au microscope des lésions par Carl Rokitansky

En 1849, Friedrich Theodor von Frerichs (médecin allemand) établira pour la 1^{ère} fois le diagnostic d'une SEP chez une patient en vie, avec une confirmation post mortem. Ce n'est qu'en 1866, que le terme de « sclérose en plaques » est émis, par Alfred Vulpian. (2)

Et finalement, après des décennies d'accumulations de données cliniques et anatomopathologiques, c'est Jean-Martin Charcot qui établit, en 1868, une première synthèse des connaissances accumulées à l'occasion de ses célèbres "Leçons sur les maladies du système nerveux" présentées à la Salpêtrière et publiées en trois volumes entre 1885 et 1887 ; une partie vient d'en être rééditée. La sclérose en plaques est définie pour la 1^{ère} fois. (4)

2 Epidémiologie de la Sclérose en plaque

2.1 La Sclérose en plaque, au niveau Mondial

La répartition géographique de la sclérose en plaque est un sujet maintenant bien décrit dans la littérature scientifique. De nombreuses études se sont accumulées depuis le début du siècle dernier. (5)

Les niveaux de recueils de données restent inégaux aux quatre coins du globe. Les pays du Nord, industrialisés (Scandinavie, Angleterre, France, Italie...) sont ceux qui font partie des meilleurs élèves à l'échelle mondiale en termes de recueils de données épidémiologiques.

Néanmoins, avant même d'entamer la description générale des résultats épidémiologiques à l'échelle internationale, il est absolument nécessaire de mentionner qu'il subsiste une extrême variabilité sur les critères de sélections, d'inclusions, de diagnostic, entre toutes les études présentes. De ce fait, il devient très complexe d'extrapoler une situation générale à la très grande hétérogénéité de ces données. Néanmoins, c'est ce que nous allons essayer de faire grâce à la concordance des résultats de toute une somme d'études.

Pour commencer, en 2016, le nombre de patients souffrants de SEP s'élève à **2 221 188** personnes dans le monde (95% UI 2033866–2436858), correspondant à une prévalence de 30,1 malades (95% UI 27,5–33) pour 100 000 personnes. (8) (Figure 1)

Si l'on classe les zones géographiques en fonction de leur prévalence, on obtient ce classement :

- Prévalence élevée, (≥ 120 malades pour 100 000 habitants en Amérique du Nord et dans certains pays d'Europe du Nord,
- Prévalence modérée (= 60-120 pour 100 000 habitants) dans certains pays d'Europe et d'Océanie du Nord (Australie),
- Prévalence la plus faible (< 60 pour 100 000 habitants) en Afrique, Moyen-Orient, Amérique latine, Asie, Océanie du Sud, Caraïbes et Afrique subsaharienne (8).

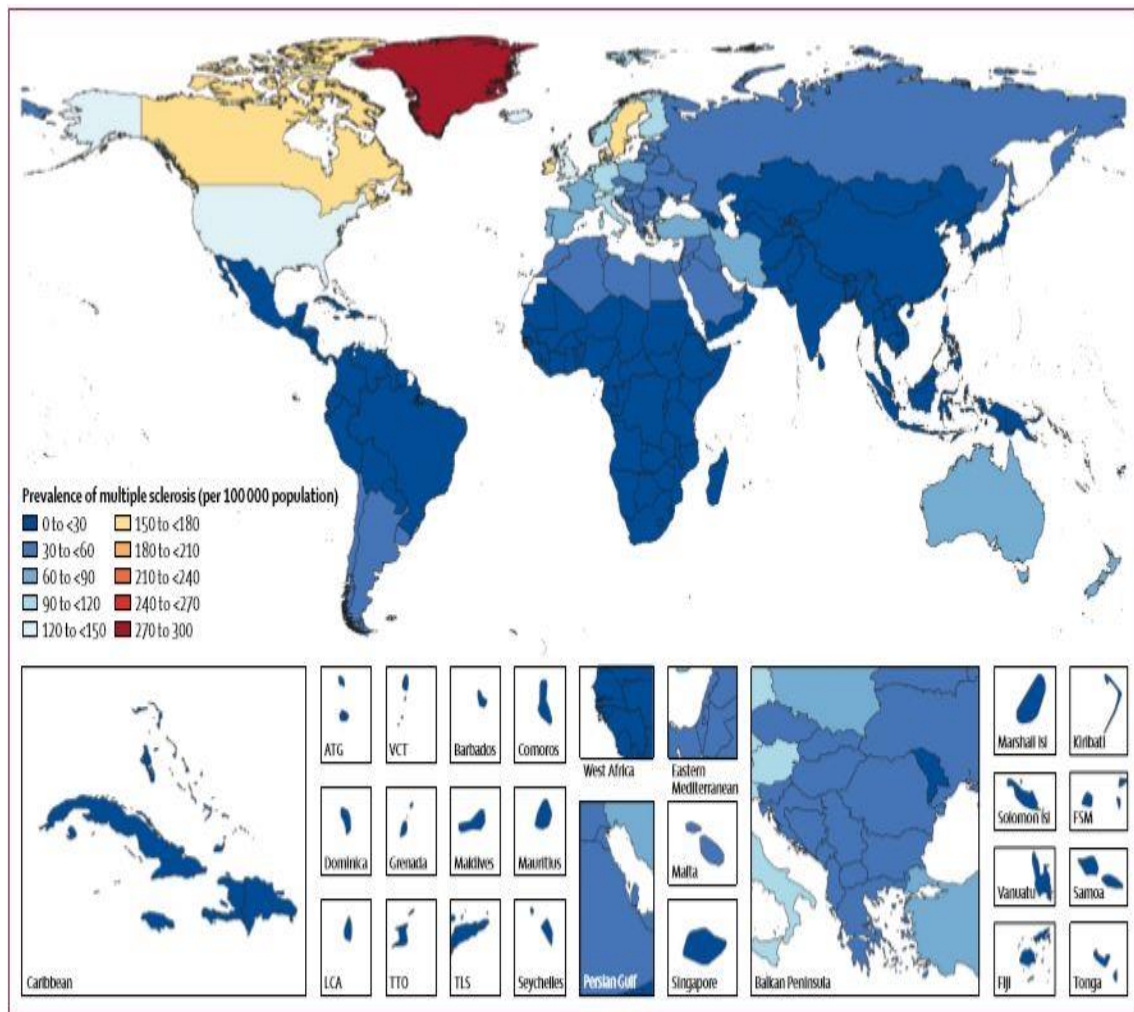


Figure 1 : Prévalence de la SEP à l'échelle mondiale (Gradient Nord/Sud) (8)

L'épidémiologie de la SEP est caractérisée par certains indicateurs très spécifiques qui reviennent de manière successive quelques soient les études en question. Par exemple, il est noté qu'un **gradient Nord /Sud** apparaît de manière significative dans la distribution de la SEP au cœur de chaque hémisphère. Les zones tempérées et froides, de chacun d'entre eux, voient une prévalence de SEP plus élevée que sur le reste du territoire mondial. Selon une étude récente, l'incidence de la SEP s'élèverait de 30 à 50 % à chaque augmentation de 10 degrés de latitude (6).

Des chercheurs danois ont nuancé cette hypothèse de gradient. Leur étude fait apparaître que la prévalence de la SEP au niveau mondial est en progression constante. L'explication qui en découle est probablement un allongement de l'espérance de vie globale. De plus, cette prévalence mondiale suit bien ce schéma Nord/Sud. C'est au niveau de l'incidence que les

choses sont moins évidentes. Celle-ci progresse de manière générale, en valeur absolue, partout sur le globe, néanmoins sa distribution ne respecte plus ce schéma de gradient Nord/Sud en Amérique du Nord et en Europe, alors qu'en Australie, Nouvelle Zélande et plus globalement dans l'hémisphère Sud, ce gradient semble être toujours de mise. Difficile d'appréhender quels changements dans les facteurs génétiques et/ou environnementaux ont pu entraîner cette disparition de gradient latitudinal dans l'hémisphère Nord uniquement. Le gradient latitudinal dans l'hémisphère Sud a probablement pour cause l'exposition au soleil (production cutanée de vit-D3) et aux UV. (7)

Enfin, il est assez important de noter que de nombreuses études mettent en avant l'existence d'un **sex ratio** dans la répartition de la prévalence au niveau mondial. Un chiffre global est trop complexe à fournir, de par l'hétérogénéité des mesures dans les différents pays du globe, néanmoins on arrive à une approximation plutôt réaliste d'un sex-ratio Femme/Homme de l'ordre de **3**, en moyenne, au niveau international (figure 3) (7-8)

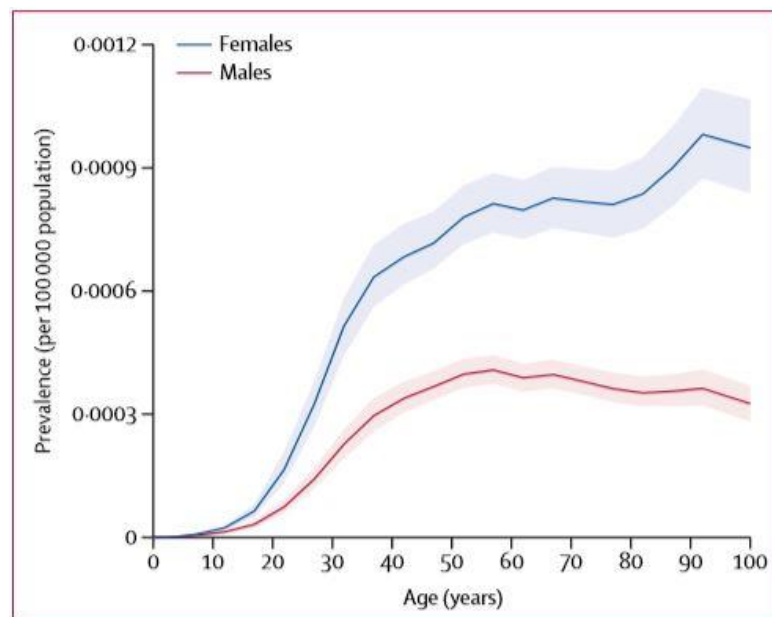


Figure 2 : Prévalence de la SEP pondérée par l'âge et le sexe (mise en évidence du Sex ratio) (7)

2.2 La Sclérose en plaques, en France

La sclérose en plaques fut l'objet d'un grand nombre d'études du point de vue épidémiologique en France. De nombreuses équipes ont travaillé sur ce sujet, utilisant des méthodologies différentes au cours du temps. Avant de conclure sur l'état des lieux actuel de la situation épidémiologique de la SEP sur le territoire, il est intéressant de suivre l'évolution chronologique des recherches de ces dernières années.

Chronologie des études françaises :

- 1^{ères} estimations de la prévalence de la SEP en France, basées sur des études régionales décrites entre 1968 et 1990. Prise en compte des registres hospitaliers en Bretagne, vallée du Rhône et Pyrénées
 - ➔ Prévalence de l'ordre de 40/100 000 habitants, avec un biais de sélection considérable car les modes de recrutement étaient hétérogènes entre les différentes études (9)
- La 1^{er} étude de la prévalence à l'échelle nationale a été publiée en mai 1986. Sa méthodologie était simple : un questionnaire a été diffusé par la télévision et les patients atteints de SEP étaient incités à remplir et à retourner ce questionnaire. Malgré ses nombreux biais, cette étude a permis d'obtenir une approximation relative de la prévalence de la SEP à l'échelle de la métropole. Un résultat était concordant avec les études précédentes : une prévalence entre 30 et 40/100 000. (13)
- L'étude des données sur l'exonération des tickets modérateurs de la CPAM (Caisses primaires d'assurance maladie), réalisée en 1994 sur l'ensemble du territoire national a permis d'estimer une prévalence entre 37 et 47/100 000 (14)
- La CNAMTS a rendu possible la 1^{er} évaluation de l'incidence de la SEP en France, en permettant la réalisation d'une étude comparant en numérateur, le nombre de primo-demandes d'exonération du ticket modérateur faites en 1999, et en dénominateur, la population générale française recensée par l'INSEE cette même année.
 - ➔ Les résultats obtenus mettaient en évidence une incidence de 7.91/100 000, un âge moyen de 41 ans et l'existence d'un gradient Nord-Est/Sud-Ouest (15)

- Une étude complémentaire, avec la même méthodologie, mais se basant sur les données de la MSA, a permis d'obtenir une prévalence nationale de 65.5/100 000 (95% d'IC ; 62.5-67.5). Les femmes obtiennent 96.3/100 000, tandis que la prévalence des hommes est évaluée à 41.9/100 000. Le gradient Nord-Est/Sud-Ouest était toujours conservé. L'échantillon de départ était de 4 098 477 adhérents à la MSA et le nombre de personnes atteintes de SEP était de 2667. (16)
- Partant du prérequis que la MSA ne représente qu'un très faible échantillon représentatif de la population française (environ 7%), des chercheurs dijonnais ont lancé une étude en coopération avec la CNAMTS (caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés). Cet organisme est beaucoup plus représentatif en termes de population sélectionnée puisqu'il couvre environ 87 % de la population française. A méthodologie identique, ils ont obtenu une prévalence de 94.7/100 00 (95% d'IC ; 94.3-95.1) en 2004. (17)

Pour pallier la faible significativité de ces études, causée par leur principal biais qui est l'utilisation d'une seule et unique base de données, des études confrontant de multiples bases de données ont fait leur apparition. Elles utilisent la technique de « capture-recapture », ce qui leur offre une plus grande significativité.

La dernière de ces études a estimé, en 2012, la prévalence de la SEP en se basant sur les données de 2 organismes indépendants qui récoltent les données de remboursement de l'assurance maladie : le SNIIRAM et PMSI. (18)

- ➔ Ce travail met en évidence une prévalence estimée de 155.6/100 000 habitants (95 d'IC ; 154.7-156.6). Le gradient Nord-Est/Sud-Ouest est toujours de rigueur (18).

Pour conclure sur l'épidémiologie de la SEP en France, nous pouvons plausiblement admettre que l'incidence annuelle de la SEP est égale à un intervalle entre **7-9/100 000 habitants**. La prévalence se situe aux environs de **160/100 000 habitants**. L'existence d'un sex ratio de l'ordre de **2.5** en défaveur de la femme, ainsi qu'un gradient Nord-Est/Sud-Ouest, serait concordant avec l'ensemble des résultats obtenus par les différentes études nationales et internationales. (19) (Figure 3)

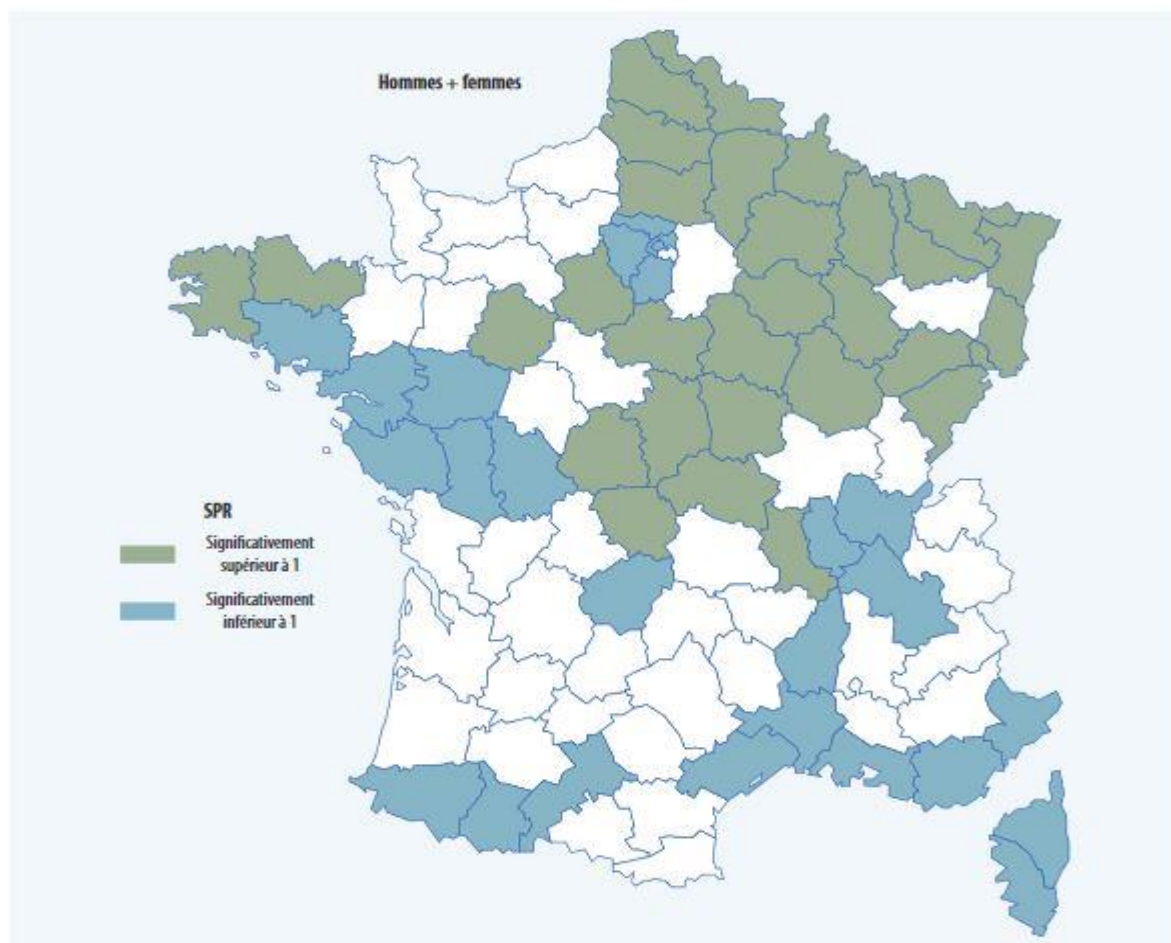


Figure 3 : Taux standardisés de prévalence (SPR) de la SEP en France (par département) (19)

3 Etiologie de la SEP

3.1 Facteurs génétiques

Les révolutions technologiques dans le domaine de la génétique et de la biologie moléculaire (découverte de la PCR, du séquençage génomique, du criblage moléculaire...) ont permis d'appréhender tout un pan, encore inconnu, des mécanismes de pathogenèse et de transmission des maladies humaines. La SEP ne fait pas exception à cette règle.

Pour commencer, il est important de préciser que la SEP n'est pas une maladie héréditaire, c'est une maladie multigénique. Ce n'est pas un seul et unique gène qui est la cause biologique de la maladie, mais c'est un ensemble de facteurs environnementaux qui, par interaction avec une ou plusieurs prédispositions génétiques préexistantes chez l'individu, déclenche le processus pathologique. Nous avons donc affaire à un réseau complexe d'acteurs qui sont encore, à l'heure d'aujourd'hui, bien méconnus, mais dont on commence à appréhender progressivement les tenants et aboutissants (Tableau 1) (20).

	Maladies Héréditaires	Maladies Multigéniques
Définitions	1 gène, 1 maladie	Plusieurs gènes, 1 maladie
Mécanisme d'action	Le gène code pour une protéine ayant un rôle physiologique	Les gènes interagissent en un réseau complexe avec l'environnement
Rôle d'une variation génétique	1 mutation → effet majeur	1 variant → effet mineur
Relation polymorphisme/maladie	Une mutation est nécessaire et suffisante	Un variant n'est ni nécessaire, ni suffisant
Prévalence de la maladie	Maladies rares	Maladies communes
Rôle de l'environnement	Modéré	Primordial
Histoire familiale	Très fréquent, mais une présentation sporadique est possible	Rare, dans de petites familles (2 ou 3 cas). Formes sporadiques le plus souvent

Tableau 1 : Maladie héréditaire versus maladie multigénique (20)

De cette affirmation en découle une question simple, que n'importe quel patient malade serait susceptible de poser : « Quel est le risque pour mes enfants, ma descendance ? »

La réponse à cette question est la suivante : de par son caractère multigénique, la SEP ne se transmet pas « en bloc » à la naissance. Pour tomber malade, il est toujours nécessaire qu'il y ait une interaction entre les gènes (variants génétiques de prédisposition) et l'environnement.

De ce fait, si votre proche possède des nombreux facteurs génétiques prédisposants à la SEP, s'il n'est pas en contact avec les facteurs environnementaux en cause, il ne sera pas sujet à la maladie. Les facteurs environnementaux ne se transmettent pas à la descendance et peuvent être, pour la plupart, maîtrisables. Cela étant dit, il est nécessaire de garder à l'esprit que le fait d'avoir un apparenté atteint de la SEP, augmente le risque d'être atteint à son tour (15% des patients atteints de SEP ont un apparenté atteint) (20).

Une fois cela introduit, il est important de noter que l'identification des variants génétiques prédisposants à la SEP, est une étape primordiale pour comprendre les ressorts biologiques de cette maladie.

Depuis 2011, 2 études collaboratives d'envergures mondiales menées par l'IMSGC (*International Multiple Sclerosis Genetic Consortium*), ont permis la découverte de 115 variants de prédisposition à la maladie (19).

L'historique de ces découvertes est le suivant :

- En 2011, le GWAS (*Genome Wide Association Studies*) a enfin réussi à réunir un nombre satisfaisant de patients et de contrôles pour identifier des variants génétiques ayant un impact notoire sur la survenue de la maladie. Ils ont identifié 52 variants associés à la SEP. (21)
- L'IMSGC publia une 2^{ème} étude en 2013 et identifia 48 nouveaux polymorphismes prédisposants. (22)
- Pour finir, en 2018, une énième étude réussit à mettre en lumière 5 de plus. (23)

L'analyse à *posteriori* de toutes ces études a permis de mettre en exergue quelques informations essentielles : parmi les 115 polymorphismes génétiques offrant une prédisposition à la maladie, 7 d'entre eux se localisent sur le locus attribué au HLA (CMH ou *Complexe Majeur d'Histocompatibilité*). Les 108 autres, se trouvent en dehors de ce locus. Enfin, plus de 50% des régions où subsistent ces polymorphismes identifiés, contiennent également des gènes codant pour la synthèse de protéines qui interviennent dans les processus immunitaires. Cette découverte permet d'affirmer que la sclérose en plaques a bien une **étiologie auto-immune** prépondérante. (19)

3.1.1 Facteurs liés au complexe HLA

Le HLA (ou CMH en français) est une structure protéique qui est un acteur essentiel dans les mécanismes immunitaires. Il permet de discriminer la reconnaissance immunitaire du soi et du non-soi. Les protéines du CMH se localisent à la surface des CPA (Cellules présentatrices d'antigènes) et entraînent l'activation des défenses immunitaires : les lymphocytes T (CD4, CD8...). Les gènes qui codent pour la synthèse protéique des molécules du CMH se localisent sur le bras court du chromosome n°6. (19)

Le CMH est subdivisé en 3 régions :

- La région CMH de classe I est composée de 3 gènes HLA de classe I, HLA-A, HLA-B, HLA-C.
- La région CMH de classe II est composée de 3 paires de gènes HLA de classe II, HLA-DP (gènes DPA et DPB), HLA-DQ (DQA et DQB) et HLA-DR (DRA et DRB1).
- La région III ne possède pas de gènes en lien avec les mécanismes décrits ci-dessus. Les gènes qui la composent ont un rôle dans la synthèse des protéines du système du complément (C2, C4, facteur B), du TNF et des lymphotoxines (24)

C'est à partir des années 1970 que l'on a enfin pu identifier un gène prédisposant à la SEP : le gène HLA-DRB1. Ce gène code pour le HLA, il se situe dans la région 6q21.32 du chromosome 6 humain (25). Quelques années plus tard, des études moléculaires ont permis de découvrir et de valider l'importance de l'allèle HLA-DRB1*1501 dans l'augmentation du risque de développer une SEP. En effet, la présence de cet allèle chez un individu entraîne une majoration d'un facteur 3 à 4 du risque de développer une SEP. Il est à lui seul responsable de quasiment 50 % de la susceptibilité génétique à la pathologie (26).

Par la suite, plusieurs études ont tenté de découvrir de nouveaux allèles prédisposants. Nous citerons en particulier deux d'entre elles (27-28). Les allèles qui ont été identifiés par ces 2 études peuvent être classés en 2 catégories : les allèles de **prédispositions** et les allèles **protecteurs**.

- Allèles de prédispositions : HLA-DRB1*15 : 01 / HLA-DRB1*04 : 01 / HLA-DRB1*13 : 03 / HLA-DRB1*14 : 01 / HLA-DPB1*03 : 01 / HLA-B*37 : 01 / HLA-B*38 : 01 / HLA-DRB1*03 : 01 / HLA-DRB1*08 : 01 / HLA-DQB1*03 : 02

- Allèles de protections : HLA-A*02 : 01 / HLA-A*02 : 01 / HLA-B*44 : 02 / HLA-B*38 : 01 / HLA-B*55 : 01

Enfin, il est important de notifier que l'ensemble de ces résultats ont été obtenus grâce à des cohortes de patients d'origine européenne. Il serait intéressant de réaliser des études similaires à l'échelle du globe afin de voir si ces caractéristiques génétiques sont semblables ou différentes dans les différentes régions du monde.

3.1.2 Facteurs non liés au complexe HLA

Comme nous avons vu précédemment, les études menées par l'IMSGC (19) sur l'identification des différents variants prédisposants à la SEP ont permis d'identifier 108 variants localisés en dehors du locus dédié au HLA. Ces facteurs génétiques de prédisposition sont impliqués dans la réponse immunitaire. Ils participent à des mécanismes de cascades de signalisation cytokiniques, de sécrétions d'interleukines... Ces gènes, pour la plupart, codent la synthèse protéique de récepteurs impliqués dans les processus inflammatoires. Citons par exemple le récepteur à l'interleukine 2 et 7, la tyrosine kinase K2, le récepteur du TNF (Tumor Necrosis Factor) (29).

En l'état actuel des connaissances, le HLA, à lui seul, est porteur de la majorité de l'effet génétique de prédisposition à la SEP. De ce fait, l'importance des facteurs non liés au HLA est à mettre en perspective avec cette affirmation. Ils ne représentent qu'un faible risque. Néanmoins leurs connaissances nous aura permis de mieux appréhender la maladie et tous les ressorts biologiques qui en découlent.

3.2 Facteurs Environnementaux

Comme nous avons pu le détailler précédemment, l'influence des facteurs environnementaux est primordiale dans la genèse et l'expression de cette pathologie. Nous allons donc passer en revue les principaux facteurs environnementaux qui jouent un rôle dans le déclenchement de la SEP.

3.2.1 Théorie Hygiéniste

Pour comprendre la théorie Hygiéniste, il faut être conscient du préambule suivant : cette théorie suppose qu'un agent infectieux peut avoir deux rôles diamétralement opposés dans un organisme, en prenant pour variable le moment de la vie où il est acquis par l'individu. Cela signifie que lorsque ce germe infectieux est acquis pendant l'enfance, il favoriserait

l'apparition d'une immunité protectrice, alors qu'à *contrario*, s'il est acquis pendant l'âge adulte, il entraînerait un effet pathogène délétère. L'amélioration de l'hygiène et en particulier, la non-exposition à certains pathogènes durant l'enfance pourrait expliquer les surréactions à des allergènes bénins à l'âge adulte et donc l'augmentation de la fréquence des allergies et des maladies auto-immunes dans les pays développés. Cette affirmation a été confirmée en pratique grâce à de nombreuses études épidémiologiques menées à travers le globe et démontrant une chose stupéfiante. Alors que la probabilité de développer une maladie infectieuse ne fait que décroître dans le temps au sein de nos sociétés occidentales, de manière symétriquement opposée, la prévalence des maladies auto-immunes ne cesse d'augmenter dans nos pays industrialisés. Une équipe d'épidémiologistes israéliens a constaté que les régions du monde souffrant d'un déficit d'installations sanitaires, voyaient leur incidence de SEP être significativement plus faible que des régions où l'état sanitaire est plus performant (30).

Indépendamment de l'âge de contact avec le pathogène, plusieurs études ont mis en lumière une potentielle action protectrice de certains parasites sur le développement de la SEP.

En 2013, Correale et *al.* ont démontré que les patients atteints de SEP et qui avaient subi une infection par des parasites (helminthes), présentaient une nette diminution du nombre de poussées, de l'aggravation du handicap, et du nombre de lésions visibles à l'IRM, par rapport à des patients SEP non infectés. De plus, il a été observé que ces patients infectés présentaient un taux significativement plus élevé de marqueurs immunologiques anti-inflammatoires (cellules T régulatrices, IL-10, TGF- β) et une diminution de marqueurs pro-inflammatoires (IL-12 et IFN- γ) (31).

Une autre étude a mis en exergue le rôle protecteur des helminthes dans l'inflammation. En effet, cette étude a démontré que ces vers commensaux du tube digestif vont provoquer un effet anti-inflammatoire afin de ne pas être éliminés par le système de défense immunitaire de l'hôte humain. S'en suit une diminution des marqueurs pro-inflammatoires et une augmentation des facteurs anti-inflammatoires (32). La plupart des espèces d'Helminthes jouant un rôle protecteur dans la SEP ont été identifiées. On citera par exemple les espèces *Trichuris trichiura*, *Trichinella spiralis*, *Schistosoma mansoni*... (33).

3.2.2 Exposition au soleil et Vitamine D

Préalablement, dans ce travail, lorsque nous avons présenté l'épidémiologie de la SEP en France et dans le monde, nous avons signifié l'existence d'un consensus sur la présence d'un gradient Nord/Sud dans la distribution de la SEP. La première explication que les scientifiques ont trouvé à ce phénomène, serait l'ensoleillement. Les constatations épidémiologiques sont formelles : le nombre de cas de SEP augmente de manière inversement proportionnelle à l'ensoleillement (20). Cette corrélation entre l'ensoleillement/localisation géographique et prévalence de la SEP est observée de manière symétrique à l'échelle française (18). Une étude (Méta-analyse) datant de 2014, a découvert que les patients atteints de SEP avaient une diminution des taux plasmatiques de 25(OH)-vitamine D par rapport à une population témoin (34). En complément de toutes ces études, il a été formellement décrit que l'apparition de nouvelles lésions actives à l'IRM et le taux plasmatique de vitamine D évoluent inversement. Cette observation a été décrite par une étude prospective ayant pour cohorte 1482 individus porteurs de la SEP et traités par Interféron β -1b (35).

Tout cela suggère à penser que l'ensoleillement, et par voie de conséquence, la production de vitamine D qui en résulte, serait un facteur protecteur vis-à-vis de la sclérose en plaques. Néanmoins, se pose toujours la question du mécanisme d'action qui est à l'origine de cette probable protection. Afin d'élucider ce mystère, diverses études ont récemment été entreprises. Les résultats ont permis de mieux comprendre les paramètres biologiques modifiés par la présence d'un taux sérique élevé de vitamine D (et plus particulièrement de 1.25(OH)₂D, plus communément appelé **calcitriol** (= métabolite actif de la vitamine D). Les principaux mécanismes attribués au calcitriol sont les suivants :

- Effet stabilisateur de la barrière hémato-encéphalique, ce qui limite la migration des cellules immunitaires inflammatoires au niveau de SNC (Système nerveux central) (36)
- Réduction de l'expression de cytokines pro-inflammatoires (IL-2, 6, 17, TNF α ...) (37)
- Augmentation de l'expression de cytokines anti-inflammatoires (IL-10...) (38)

A l'heure d'aujourd'hui, il y a un véritable consensus scientifique (INSERM, ARSEP, sociétés savantes de neurologie...) sur le fait qu'une déficience en vitamine D favorise l'apparition d'une SEP. Ceci étant dit, la principale préoccupation des scientifiques était de savoir si la supplémentation en vitamine D pouvait avoir un effet bénéfique concret sur l'évolution de la maladie *in vivo*.

De nombreuses études se sont succédées depuis 10 ans, afin de réussir à trouver la réponse à cette question. Hélas, les données obtenues étaient discordantes, et n'ont pas abouti à un consensus. L'étude multicentrique SOLAR (menée par le laboratoire MERCK®) a décidé d'évaluer à grande échelle, l'effet d'une supplémentation en vitamine D chez des patients SEP ayant déjà pour traitement un interféron β -1a. Le résultat fut sans appel : « les résultats préliminaires montrent une diminution significative des lésions actives à l'IRM, ainsi qu'une tendance à la diminution du nombre de nouvelles poussées. » (20). Ces résultats sont très encourageants mais nécessitent de plus amples études pour confirmer ces résultats et prochainement, envisager un traitement pérenne.

3.2.3 Tabac

Eu égard aux conséquences néfastes, multiples, du tabagisme sur la santé, qu'il soit actif ou passif, il était bien sûr indispensable pour la communauté médicale, d'étudier l'impact de ce facteur exogène sur l'apparition et l'évolution de la SEP.

Une étude de Hedstrom *et al.* (Cohorte de 11 442 personnes) en arrive à la conclusion que « fumer même moins de 5 cigarettes par jour pendant plusieurs années est associé à un doublement du risque de SEP » (39). Cette même équipe, deux ans auparavant, avait réussi à mettre en évidence le fait que l'exposition passive à la fumée de tabac (chez enfants et adultes) augmente significativement le risque de développer une SEP. (40)

Par la suite, différentes équipes ont cherché à comprendre quelles étaient les molécules en cause et quels étaient leurs mécanismes biochimiques néfastes dans la SEP.

Sachant que dans une bouffée de cigarette, l'on retrouve environ 1 000 substances oxydantes dont la plupart sont des molécules hautement cancérigènes et mutagènes (20) ; on suppose assez aisément le rôle pro-oxydant et par voie de conséquence, pro-inflammatoire d'une grande partie des substances contenues dans cette fumée. Cette stimulation de l'inflammation va réactiver les cellules mémoires de l'immunité et de ce fait, va perpétuer la réaction auto-immune, à l'origine de la SEP. Le rôle néfaste du tabac semble donc évident. (Figure 4) (19).

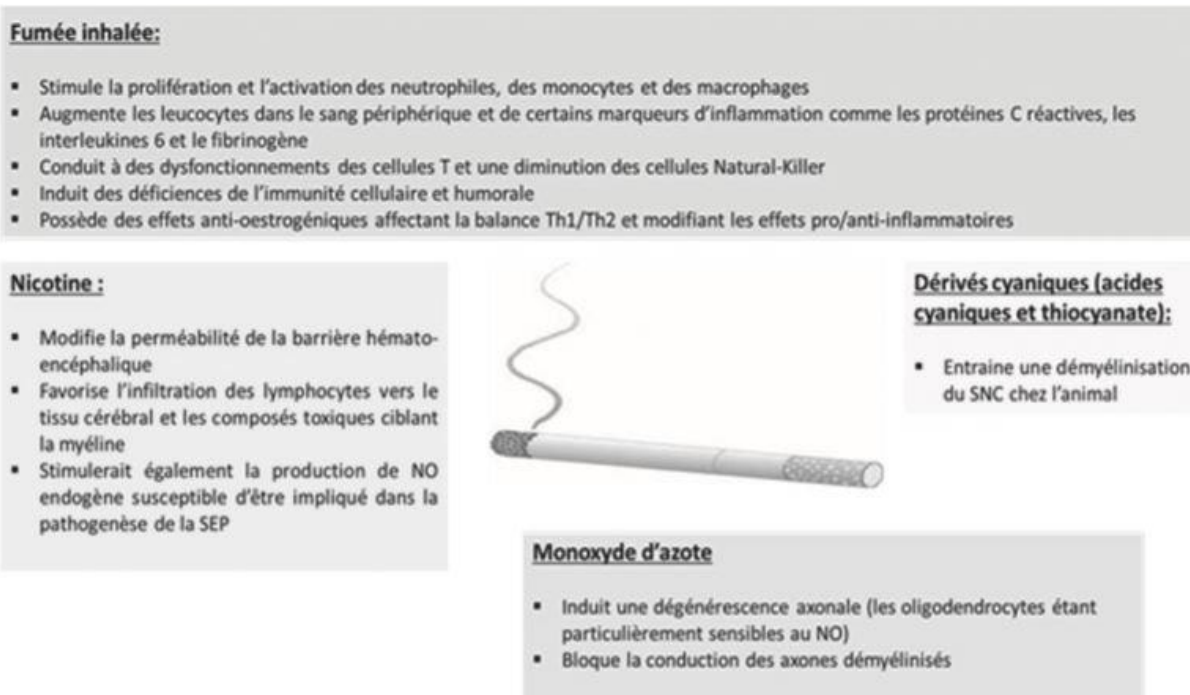


Figure 4 : Effets anti-inflammatoires de la fumée de tabac et propriétés neurotoxiques de ces composants (Source : Floriane Calocer)(19)

Ces résultats n'établissent pas avec une certitude absolue une relation de cause à effet direct mais laisse présager que le tabagisme (actif ou passif) quel que soit l'âge, se rapporte à un risque augmenté de SEP. Etant un facteur de risque évitable de la SEP, il est donc primordial de sensibiliser les professionnels (médecins, pharmaciens, infirmiers...) ainsi que les patients, sur la nécessité de limiter, voir éradiquer ce facteur de risque.

3.2.4 Microbiote Intestinal

Le système digestif humain est le siège de pas moins de 10^{12} à 10^{14} micro-organismes. Un chiffre 2 à 10 fois plus important que le nombre de cellules qui constituent notre corps. Cet ensemble de bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes constitue notre microbiote intestinal (ou flore intestinale) (41). Leur fonction est, en autres, de défendre notre organisme contre la colonisation par des organismes pathogènes dangereux. Pour cela, ils produisent des substances antimicrobiennes, et limitent la pénétration des bactéries par la production d'IgA qui vont fortifier la barrière épithéliale intestinale (20).

Nous savons depuis quelques années maintenant qu'il existe un « axe microbiote-intestin-cerveau ». Chacun de ces acteurs influence les autres, avec des échanges bidirectionnels. Nous savons depuis longtemps que le cerveau influence les activités motrices, sensibles et sécrétrices du tube digestif. A l'inverse, la flore intestinale agit sur le cerveau et interagit avec les comportements (alimentaires notamment), les fonctions cognitives (l'attention par exemple) et l'humeur (le stress en particulier) (42).

Des études récentes ont mis en évidence un faisceau d'indices qui renforce l'hypothèse de l'implication du microbiote intestinal dans l'apparition et le développement de maladies auto-immunes à composante inflammatoire (polyarthrite rhumatoïde, diabète de type 1...) (43).

En ce qui concerne la relation entre le microbiote intestinal et la SEP, il a été constaté 2 observations très intéressantes :

- Banati *et al.* ont observé lors d'une étude, qu'un nombre significatif de patients SEP présente des anticorps dirigés contre des antigènes gastro-intestinaux. Cela met en exergue un dysfonctionnement de la communication entre la flore intestinale et le système immunitaire (44).
- Enfin, une étude menée par des chercheurs japonais a remarqué que les patients SEP possédaient un microbiote intestinal de composition différente de celle des patients sains du groupe contrôle (45).

Le microbiote intestinal est un système très complexe et dont de nombreux paramètres sont encore méconnus. Les études actuelles ne permettent pas de conclure à « un profil type » du microbiote des personnes atteintes de SEP, et encore moins de savoir précisément quelles bactéries seraient impliquées dans l'émergence de cette pathologie. Mais les pistes de recherches sont prometteuses et méritent d'être plus approfondies.

Récemment, des protocoles de recherche marseillais ont mis en avant la probable efficacité de la greffe fécale en tant que thérapeutique visant à rétablir une perturbation du microbiote intestinal, à l'origine de multiples pathologies. La SEP semblerait tout indiquée pour faire l'objet de piste de recherche analogue.

3.2.5 Facteurs Nutritionnels

3.2.5.1 Alimentation

Depuis quelques années, la science commence à appréhender le réel impact de la nutrition sur la santé des Hommes. Dès lors, d'innombrables études sont venues combler ce flou de connaissances non explorées pendant des décennies. Tout ce savoir, nous a permis d'entrevoir l'alimentation, non plus comme un simple besoin physiologique, mais comme une véritable alternative thérapeutique à de nombreuses maladies (diabète, hypertension artérielle, maladies cardio-vasculaires...). Nous allons dès à présent, étudier quels sont les facteurs nutritionnels qui peuvent jouer un rôle dans le développement de la SEP.

Tout d'abord, nous allons débiter par un aliment bien connu de chacun : le **sel**.

Les premiers travaux suggérant un lien entre la SEP et la consommation de sel sont venus de l'expérimentation animale. En effet, des chercheurs ont fait la constatation que des modèles EAE murins (modèle de SEP chez la souris) traités avec une dose supplémentaire de sel de table en plus de leur ration alimentaire classique, subissaient une exacerbation de leur symptômes, suivi par une augmentation conjointe de cellules Th17 (19).

Par la suite, les travaux de Farez *et al.* chez l'Homme, ont permis de démontrer une corrélation positive entre l'aggravation des symptômes cliniques de la SEP et une surconsommation de sel. Les patients consommant plus de 4.8g de sodium par jour ont un risque d'exacerbation des symptômes multiplié par 3.95 contrairement aux patients du groupe contrôle (consommation de sodium $\leq 2\text{g/jour}$ (recommandation OMS)). Cette corrélation positive a également été constatée entre le taux d'incidence de la charge lésionnelle T2 et la surconsommation de sel, dans des rapports de même ordre de grandeur (risque multiplié par 3.42 *versus* groupe témoin) (46).

Des scientifiques ont constaté que l'élévation des concentrations en chlorure de sodium entraînent une stimulation de la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T pro-inflammatoires et des macrophages des cellules microgliales. Les lymphocytes T-CD4 se différencient préférentiellement en LT Th17 sous l'influence de la voie de signalisation p-38, stimulée par le chlorure de sodium (47). Ce phénomène semble concordant avec une aggravation de la SEP.

Dès 1990, un autre facteur nutritionnel a été discriminé pour son potentiel rôle néfaste sur le développement de la SEP : les **acides gras saturés** (AGS)

Une étude menée par Swank et Dugan a comparé l'évolution fonctionnelle (basée sur le calcul du score EDSS) de patients atteints de SEP en les séparant en 2 cohortes bien distinctes. La première suivait un régime pauvre en AGS (< 20g/jour) et l'autre ne suivant pas ce régime. Les patients respectant le régime eurent une évolution significativement plus favorable au niveau fonctionnel (EDSS plus faible) que les patients témoins (48). L'ensemble suggère un effet bénéfique de la restriction en AGS sur l'aggravation de la SEP. Dès lors, il serait intéressant de poursuivre les travaux de recherches sur cette thématique afin d'approfondir et d'éventuellement confirmer ces premiers résultats encourageants.

Pour finir, de nombreux paramètres nutritionnels tels que le lait, l'alcool, les acides gras polyinsaturés, la viande rouge... ont fait l'objet de nombreuses recherches quant à leur effet potentiel sur la SEP. Néanmoins, aucun lien de cause à effet significatif n'a pu être établi en ce sens pour chacun d'entre eux. Les efforts de recherches doivent continuer en direction de cet axe de recherche dans l'espoir de trouver un jour, un outil de lutte efficace supplémentaire dans la prévention de cette maladie.

3.2.5.2 IMC (obésité et exercice physique)

Lorsque l'on évoque l'influence des facteurs environnementaux, cela résonne comme une évidence, de citer l'IMC (indice de masse corporel). En effet, l'augmentation fulgurante, à l'échelle mondiale de l'IMC, est devenue une des préoccupations de santé publique les plus prépondérantes de ces 20 dernières années. La « mal bouffe » est un des facteurs de risques les plus impliqués dans l'expansion de multiples pathologies, tels que les maladies cardiovasculaires et métaboliques, par exemple. Nous verrons dans ce chapitre, le rôle qui est le sien dans la sclérose en plaques.

Les recherches récentes mettent en exergue une corrélation statistique entre l'obésité/surpoids et le risque de développer une SEP. Dès l'enfance, l'augmentation d'une unité d'IMC entre 7 et 13 ans se répercute, à chaque âge, par une élévation du risque d'apparition d'une SEP (49). Ce lien de causalité entre obésité/surpoids à l'adolescence et le risque de développement d'une SEP est également retrouvé dans quelques études de type « cas-témoins ». Nous pouvons citer l'étude de Hedstrom *et al.* qui fait figure d'exemple en la matière. Ce travail compare le risque de développer une SEP chez 3 populations qui se distinguent par leur IMC : (cohorte n°1 (IMC > 27) ; cohorte n° 2 (IMC entre 25 et 27) ; cohorte n°3 (IMC entre 18.5 et 21) (50).

Les résultats obtenus sont les suivants :

- Cohorte n°1 : risque de développement d'une SEP multiplié par **2.2** *versus* cohorte n°3
- Cohorte n°2 : risque de développement d'une SEP multiplié par **1.4** *versus* cohorte n°3

Le lien statistique entre obésité/surpoids et augmentation du risque de SEP est bien confirmé !

De ce fait, les chercheurs se sont intéressés au potentiel impact positif de l'exercice sur la diminution du risque de SEP. En ce sens, une grande étude « cas-témoins » à l'échelle internationale, a été menée : l'étude EnvIMS. Ses conclusions sont les suivantes : une activité physique intense de plus de 3h/semaine diminue significativement le risque de développer une SEP ($p < 0.001$; OR = 0.74 ; IC95% : 0.63-0.87) par rapport à une activité physique de moindre durée (51).

Cependant les bénéfices de l'exercice physique sur l'amélioration du handicap moteur dans la SEP installée ne sont toujours pas clairement établis.

3.2.6 Agents infectieux (l'exemple du Virus Epstein-Barr)

C'est à partir de la fin du 19^{ème} siècle que l'hypothèse d'une étiologie infectieuse pour la SEP a été émise pour la première fois par un chercheur nommé Pierre Marie (20). Une multitude d'agents infectieux a fait l'objet d'études quant à leur potentiel rôle sur le développement de la SEP. Or, seulement un seul d'entre eux a un lien statistiquement robuste entre sa présence et le risque d'apparition de la maladie : le Virus Epstein-Barr (EBV).

L'EBV est un virus de la famille des *herpès* virus, il est exclusif à l'homme et se transmet par la salive. Il peut être à l'origine de nombreuses maladies, la plus fréquente d'entre elles étant la mononucléose infectieuse (MNI). Cette maladie se développe principalement entre 8 et 10 ans chez le jeune enfant et est caractérisée par une grande fatigue qui peut durer plusieurs mois. C'est une maladie bénigne, de résolution spontanée dans la grande majorité des cas. Les anticorps anti-EBV restent dans la circulation durant toute la vie du patient, même après la guérison.

L'association entre SEP et EBV est retrouvée de manière quasi constante dans l'ensemble des études. Voici quelques données qui illustrent ce lien entre SEP et EBV (52) :

- ❖ Environ 100 % des patients SEP ont des IgG anti-EBV contre 95% pour le groupe témoin ($p < 0.00001$).
- ❖ Il n'y quasiment aucun cas de SEP, chez les patients séronégatifs à l'EBV.
- ❖ Chez les enfants atteints de SEP, 88% d'entre eux sont séropositifs à l'EBV *versus* 50% chez les enfants en parfaite santé (dans une même classe d'âge) ($p < 0.00001$).

D'autres chercheurs ont fait la constatation que le risque de SEP est quasi inexistant chez des patients séronégatifs à EBV. Toutefois, à partir du moment où ces patients subissent une séroconversion, leur risque augmente de manière spectaculaire (53) !

De plus, de manière intrigante, le risque de SEP varie en fonction des conséquences cliniques de l'infection par EBV. En effet, si un patient a subi une MNI après séroconversion EBV, son risque de SEP est 2.3 fois supérieur à celui d'un patient séropositif EBV sans MNI. Si on le compare, maintenant, à un patient séronégatif EBV, ce risque est cette fois-ci multiplié par 20 (54).

Enfin, il a été démontré une augmentation notable des taux sériques de LT-CD4+ dirigés contre EBNA-1 et EBNA-3 (protéines d'enveloppe de l'EBV) chez les patients SEP *versus* un groupe contrôle (55).

Pour conclure, les mécanismes physiologiques qui sous-tendent cette relation entre EBV et SEP restent encore à éclaircir. Cependant, l'ensemble des données de recherches confirme un lien de causalité probant entre ces 2 éléments. L'infection à EBV semble être un facteur prédisposant au déclenchement d'une SEP.

3.2.7 Vaccinations

Nous allons conclure ce chapitre par l'évocation de l'impact des diverses vaccinations sur le risque de développer une SEP.

SEP et vaccinations ont toujours fait l'objet de débats contradictoires intenses. En effet, à partir des années 80, une certaine défiance de la population vis-à-vis des vaccins s'est développée en France. Ainsi, il y a environ 30 ans, un lien de causalité entre le vaccin de l'hépatite B et la SEP a été évoqué dans la presse médicale et a entraîné une vague de méfiance dans l'opinion publique. Depuis lors, de nombreuses études se sont succédées à ce sujet et sont toutes arrivées à la même conclusion : aucun lien de causalité ne peut être établi entre le vaccin de l'hépatite B et la SEP.

On citera en particulier une étude rétrospective multicentrique de grande échelle, qui par l'analyse d'une cohorte de 138 000 personnes, n'a pas démontré de différence significative entre le taux d'incidence de la SEP chez les populations vaccinées *versus* celles non vaccinées (56). L'OFSP en 1999, et l'OMS, 5 ans plus tard, valideront cet état de fait.

Plus récemment, c'est le vaccin Gardasil® contre le HPV qui a défrayé la chronique. Certaines publications utilisant la méthodologie « case reports » ont évoqué la possibilité d'un lien entre ce vaccin et la SEP. Néanmoins ces suppositions ont été balayées par 2 grandes études multicentriques. L'une française, datant de 2007 (analysant la survenue de toutes manifestations auto-immunes chez une cohorte composée de jeunes femmes âgées de 14 à 26 ans) et l'autre, datant de 2013 (se basant sur la même méthodologie mais avec une cohorte américano-européenne), n'ont démontré aucun lien de causalité entre Gardasil® et risque de SEP (57-58).

A ce jour, aucun des vaccins classiques (Hépatite A, Hépatite B, tétanos, ROR, diphtérie, poliomyélite (inactivé), coqueluche, grippe (inactivé), HPV, varicelle, rage, méningocoque, pneumocoque, BCG) n'a été sujet à la mise en évidence d'un lien causal scientifiquement significatif dans le développement de la SEP.

4 Anatomo-physiopathologie de la SEP

4.1 Le Système Nerveux Central : vue d'ensemble

La sclérose en plaque est une maladie qui affecte un système primordial dans le bon fonctionnement de l'organisme : le Système Nerveux Central (SNC). Avant de rentrer dans la description formelle de cette maladie et des acteurs en présence, nous allons débiter par un petit rappel concernant le SNC.

Le SNC est une structure regroupant le cerveau et la moelle épinière. Le tout est recouvert de d'éléments protecteurs appelés : les méninges. Le SNC assure des fonctions essentielles à tout l'organisme (fonctions intellectuelles, perception visuelle, activité motrice, équilibre, contrôle des sphincters...). Les lésions induites par la SEP vont impacter le bon fonctionnement du SNC, causant une altération ses différentes fonctions.

Les différents types de cellules qui composent le SNC peuvent être classés en 2 groupes : les **neurones** et les **cellules gliales**.

Le neurone est l'unité fonctionnelle du SNC. Son principal rôle est la transmission de l'influx nerveux. Il est constitué d'un élément central : le **corps cellulaire**. A cela viennent s'ajouter 2 prolongements : les **dendrites** (structure arborescente qui reçoit l'information nerveuse provenant d'autres neurones avoisinants et qui la transmet au corps cellulaire), et l'**axone** (long prolongement qui émerge du corps cellulaire du neurone et qui transmet l'influx nerveux à très grande vitesse jusqu'à un autre neurone ou une jonction neuro-musculaire) (Figure 5) (59). Cette grande vitesse de propagation est la résultante d'une structure prépondérante de l'axone : la **gaine de myéline**. Cette myéline forme un isolant électrique qui favorise la conduction nerveuse. Elle permet à l'information électrique de circuler de manière discontinue, en effectuant des sauts de proches en proches sur l'axone : c'est la conduction saltatoire. Ce type de conduction permet une grande vitesse de propagation sur de longues distances, tout en économisant une grande quantité d'énergie.

Cette myéline va être la cible du système immunitaire chez des patients atteints de SEP. C'est en cela que l'influx nerveux va être défectueux chez des patients souffrants de cette maladie.

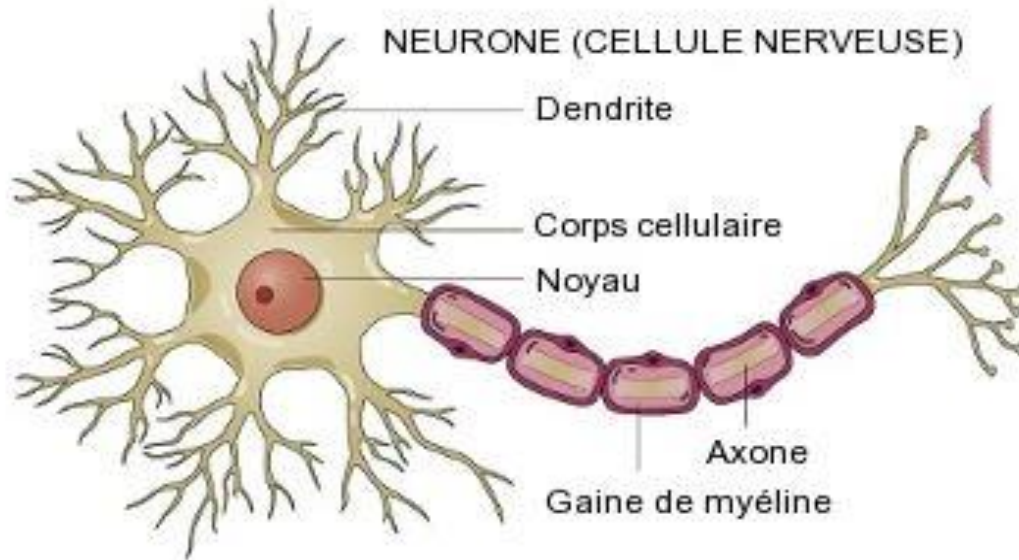


Figure 5 : Structure d'une unité neuronale (56)

Pour finir, il est important de noter la présence d'autres acteurs dans le SNC : les **cellules gliales**.

Ces cellules peuvent être classées en 3 familles :

- Les Oligodendrocytes : cellules responsables de la production de la myéline.
- Les Astrocytes : cellules diffuses dans tout le SNC, elles contribuent à un appui nutritif et métabolique vis-à-vis des cellules avoisinantes. Rôle prépondérant dans la communication inter-cellulaire neuronale.
- Les cellules Microgliales : cellules immunitaires (phagocytose et élimination des « débris » du SNC), elles interviennent dans tous les phénomènes immunitaires du SNC, et notamment l'inflammation. (60)

4.2 SEP : Définition et description physiopathologique générale

Nous allons d'abord commencer par donner la définition de la sclérose en plaque avant de donner une vue d'ensemble sur sa physiopathologie.

La SEP doit son appellation et sa description au Dr Jean-Martin Charcot qui, dans un ouvrage publié en 1868, fait état, pour la 1^{ère} fois dans l'histoire, d'une synthèse clinico-pathologique précise et complète de cette maladie. Le terme de « sclérose en plaque » fut apporté par le Pr Vulpian, quelques années plus tôt, en 1866, suite à l'observation de ces fameuses plaques neurologiques visibles à l'examen clinique *post-mortem*. Selon ces premières descriptions, ces lésions à bord nets, bien délimitées, sont disséminées dans l'espace (partout dans le SNC) et le temps (lésions multiples, d'âges divers) chez un seul et même patient (19).

Plusieurs décennies plus tard, ces observations ont permis d'élaborer une définition encore plus précise de la SEP. La sclérose en plaques se définit comme une maladie **auto-immune inflammatoire, démyélinisante** du SNC. Cette destruction myélinique s'illustre sous forme de plaques dans la substance blanche du SNC, identifiables à l'IRM.

Les mécanismes auto-immuns qui sous-tendent cette pathologie sont d'une très grande complexité et restent encore à appréhender dans leur globalité, néanmoins ce que nous savons peut se résumer de la sorte : une activation anormale des cellules immunitaires entraîne une destruction sélective de plusieurs composants du SNC (étant reconnus comme étrangers à l'organisme de l'individu). Parmi ces éléments détruits, on retrouve la **myéline** (constituant majeur des axones) et les oligodendrocytes (cellules productrices de la myéline). Cette activation auto-immune pathogène va induire la migration d'un certain nombre de **médiateurs inflammatoires** (cytokines, lymphocytes T, lymphocytes B, cellules microgliales...) qui vont traverser la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) et surexprimer une réaction inflammatoire sévère au niveau du SNC. Tout cela aboutissant à une **démyélinisation** partielle ou totale des axones. Cette privation myélinique entraîne le dysfonctionnement, voir même la **dégénérescence de l'axone**, ce qui par voie de conséquence, entraîne l'apparition de plaques scléreuses disséminées dans le SNC. Les lésions engendrées au niveau neuronal obstruent la circulation de l'influx nerveux, laquelle provoque les divers symptômes évocateurs de cette maladie (Figure 6) (19-20-60-61).

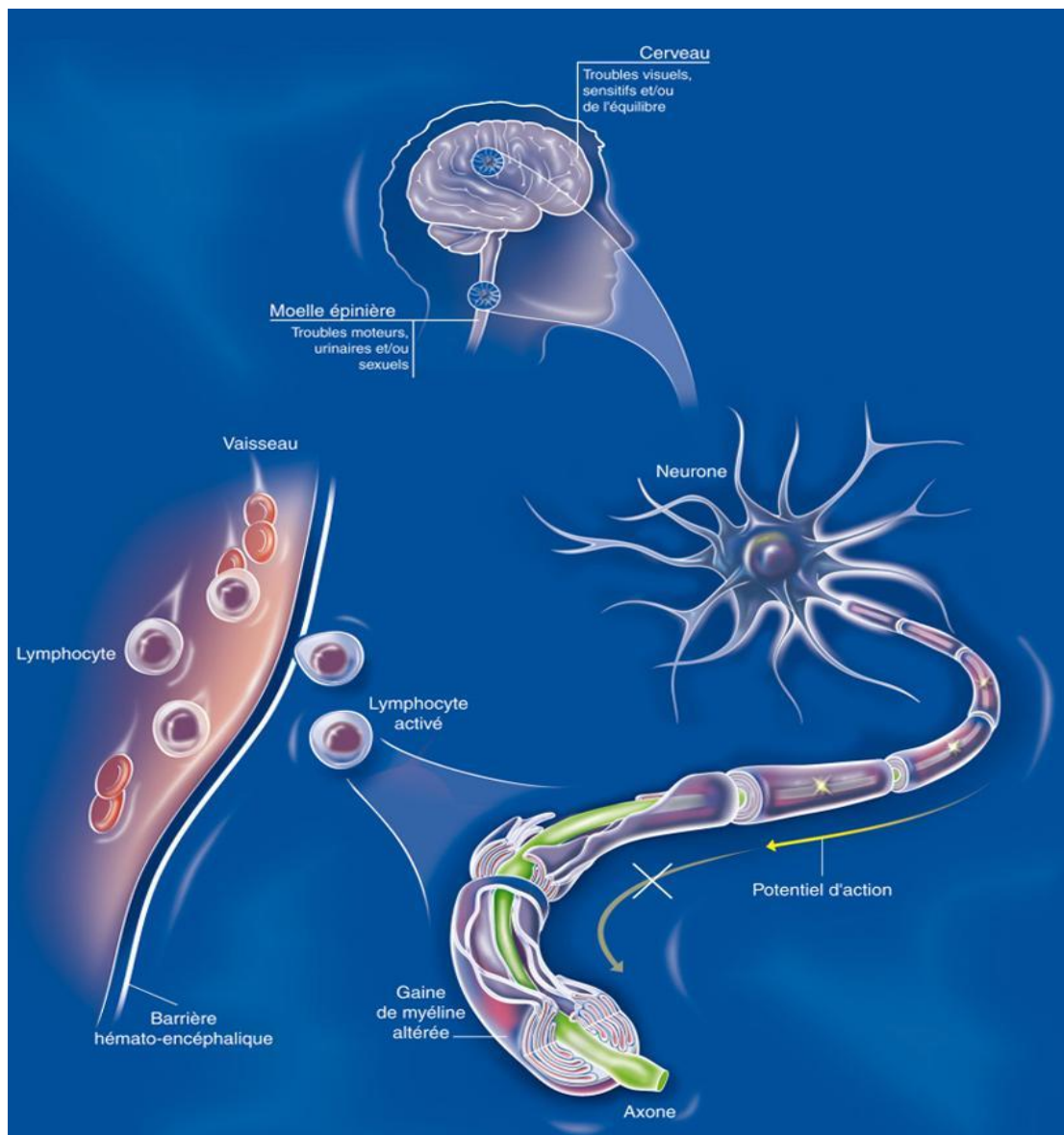


Figure 6 : Physiopathologie de la SEP (58)

La chronologie de ce processus de démyélinisation permet de distinguer deux types de plaques :

- Des plaques jeunes ou « **actives** », où la démyélinisation est en action. Elles contiennent des infiltrats de Lymphocytes T (CD4 / CD8) activés, des macrophages qui recyclent/phagocytent les débris de myéline, d'une gliose réactionnelle (astrocytaire) et un œdème qui démontre une effraction notoire de la BHE.
- Des plaques « **chroniques** », non actives, où la démyélinisation est achevée. Elles se définissent par une perte oligodendrocytaire, une gliose cicatricielle et une destruction axonale.

Il est important de noter que ces lésions axonales sont de gravités variables. Certaines dites « réversibles » sont possiblement réparables grâce à un mécanisme endogène de **remyélinisation**. D'autres « dites irréversibles » sont d'une telle gravité, que ce mécanisme ne pourra les réparer. Cette irréversibilité est la cause principale de l'aggravation du handicap neurologique ; elle se retrouve dans toutes les formes de la maladie (20).

4.3 SEP et Mécanismes Auto-immuns

Depuis maintenant plusieurs dizaines d'années, les preuves du caractère auto-immun de la sclérose en plaque s'accumulent et ne laissent que peu de doute quant à son implication. C'est bien un dysfonctionnement immunitaire qui est à l'origine de la destruction myélinique et qui par voie de conséquence, entraîne l'altération/rupture de l'influx nerveux.

Les preuves de l'implication du système immunitaire se retrouvent principalement à 4 niveaux :

- Au niveau Histologique, avec la présence d'infiltrats lymphocytaires (LT CD4/CD8, LB) et de cellules myéloïdes (mastocytes, macrophages, cellules dendritiques...) dans les lésions neuronales et médullaires.
- Au niveau Biologique, avec la détection sérique de marqueurs immunitaires inflammatoires (IL, TNF, IFN...) en élévation chez des patients atteints de SEP.
- Au niveau Génétique, avec une susceptibilité portée principalement sur le CMH, comme nous avons pu le voir précédemment.
- Au niveau Thérapeutique, avec la constatation que les traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs ont fait preuve d'une efficacité significative dans l'amélioration de la pathologie et sont considérés, à l'heure actuelle, comme les traitements de références.

Partant du prérequis que les systèmes immunitaires innés et adaptatifs semblent occuper une place prépondérante dans le déclenchement et la progression de la SEP, nous tâcherons de développer dans les chapitres à venir les différents acteurs impliqués et leurs rôles conjoints.

4.3.1 Acteurs de l'Immunité Innée

Dans la SEP, et les maladies neuro-inflammatoires plus globalement, les principaux acteurs de l'immunité innée qui semblent être impliqués dans l'apparition et l'entretien de cette inflammation locale sont : les cellules NK (*Natural Killer*), les mastocytes, les neutrophiles, les macrophages, des cellules gliales (astrocytes, cellules microgliales).

Avant de développer cette partie, il est important d'introduire la notion du modèle d'expérimentation animale de référence dans le cadre de la SEP : l'EAE.

L'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE) est un modèle de maladie auto-immune provoquée. Elle se caractérise par l'apparition d'une inflammation pouvant aboutir à une démyélinisation du système nerveux central (SNC). L'injection d'un mélange composé d'agents pathogènes entraîne chez l'animal une réaction auto-immune dirigée contre la myéline du système nerveux central. S'en suit une inflammation suivie d'une démyélinisation et une altération des axones. Ce modèle se rapproche énormément de la sclérose en plaques humaine et permet aux scientifiques d'avoir une connaissance plus approfondie de la maladie et d'éventuellement tester diverses thérapeutiques avant qu'elles ne soient testées chez l'homme (62).

Il était important, en premier lieu, de définir ce modèle animal de SEP car, c'est à partir de ce modèle, que les premières observations sur les acteurs de l'immunité innée ont été décrites.

Tout d'abord, commençons par les **cellules NK**. Le rôle de ces cellules dans la SEP est toujours extrêmement controversé de nos jours. En effet, plusieurs études ont reporté des rôles contradictoires des cellules NK sur l'évolution de la SEP. Certaines soutiennent que les cellules NK ont une action pathogénique dans la SEP. Ainsi, des chercheurs ont observé que des malades atteints de SEP RR et ayant une activité NK majorée, avait un risque plus important de développer des lésions dites « actives » (63). Sand *et al.* confirment ce rôle. Ils mettent en évidence que l'acétate de Glatiramère (traitement immunomodulateur dans la SEP) diminue efficacement, de manière indirecte, la composante pro-inflammatoire des cellules NK, par la diminution des taux d'interférons γ (64). A l'inverse, une observation faite dans l'EAE, a mis en exergue une flambée de la maladie lors du blocage de l'infiltration des cellules NK (65).

Pour ce qui est des **neutrophiles**, l'utilisation des modèles EAE a permis d'établir que ces cellules interviennent dans nombre de processus tels que le recrutement local de cellules immunitaires, la maturation dendritique, mais aussi l'initiation de la pathologie (66).

Néanmoins, il est important de préciser que chez l'humain, les neutrophiles ne sont pas retrouvés au niveau des lésions de SEP.

Les **mastocytes**, quant à eux, ont été observés dans de multiples zones du cerveau. Les principaux recueils de données évoquent une localisation en bordure de lésions chroniques actives de SEP (67). Des analyses par PCR, ont confirmé la surexpression d'ARN mastocytaire dans ces mêmes régions (68).

Les **macrophages** semblent être des éléments majeurs dans l'évolution de la SEP. En effet, ils sont retrouvés en proportion majoritaire dans les lésions scléreuses humaines et dans celles de l'EAE. Ajami B *et al.* ont démontré que le score de la maladie évolue de manière conjointe à la proportion de macrophage en présence. Plus la population macrophagique décroît, plus le risque de SEP diminue et inversement (69).

Pour terminer, certaines cellules résidentes du SNC tels que les **astrocytes** et les **cellules microgliales** voient leur rôle dans la physiopathologie de la SEP de mieux en mieux précisé. Ainsi, ces acteurs de l'immunité innée sont impliqués dans l'élaboration de facteurs pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF, chimiokines...) qui déclenchent et entretiennent les divers processus inflammatoires disséminés dans tout le SNC. Ils sont retrouvés en grande quantité dans les lésions actives de SEP (70). Les cellules microgliales jouent également un rôle dans le recrutement de certaines cellules de l'immunité adaptative, tels que les lymphocytes helpers (LT Th17) dont le rôle dans la SEP sera développé dans les prochains chapitres (71).

4.3.2 Acteurs de l'Immunité Adaptative

Dans ce chapitre, nous allons nous intéresser à l'implication du système immunitaire adaptatif dans le déclenchement et la progression de la SEP.

Les différentes études menées sur le modèle animal et l'Homme convergent toutes vers la même observation : Les **lymphocytes T** (acteur capital de l'immunité adaptative) sont surexprimés dans les lésions de SEP. De part cette constatation, les scientifiques ont émis de fortes présomptions quant au rôle des Lymphocytes T dans la pathogenèse de cette maladie.

Avant de rentrer dans le détail des mécanismes qui sous-tendent chacun des acteurs en présence, faisons un petit rappel sur le fonctionnement du système immunitaire adaptatif.

L'immunité adaptative permet une protection « antigène-spécifique » contre des agents infectieux. Cette protection intervient toujours en 2nd intention, dans la foulée de l'immunité innée. Elle offre une protection au long cours, contrairement au système inné. Parmi les principales cellules qui composent ce mécanisme immunitaire on peut citer les lymphocytes T (T-CD4, T-CD8), et les lymphocytes B (54).

De manière générale, dans la SEP, ces cellules vont être activées en périphérie du SNC, au niveau des organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques, rate, tissus lymphoïdes associés au muqueuses (MALT)) par le biais d'une CPA (cellule présentatrice d'antigène). Chez les patients atteints de SEP, les chercheurs ont identifié des antigènes exogènes présentant une analogie de structure avec la protéine de surface de la myéline. Les CPA, grâce au CMH présent à sa surface, vont présenter ces antigènes (analogue structural de la myéline) aux lymphocytes, ce qui va déclencher leur activation/sensibilisation : il deviennent auto-réactifs à une molécule du soi (la myéline). Une fois activés, ces lymphocytes vont migrer dans le système sanguin, traverser la BHE et atteindre le SNC. Ils seront l'objet d'une seconde activation par une CPA du SNC (cellule dendritique). Elle va leur réexposer l'antigène auquel ils se sont préalablement sensibilisés, ce qui va déclencher la lyse myélinique et la cascade inflammatoire (72).

Nous allons maintenant passer en revue les différents acteurs de cette réponse complexe.

4.3.2.1 Lymphocytes T-CD4

Les lymphocytes T-CD4⁺ ont été les cellules immunitaires les plus étudiées dans la sclérose en plaques. Ils ont permis l'élaboration des premiers modèles d'EAE. En effet, c'est l'injection de LT-CD4⁺ pré-activés contre l'antigène de la myéline, qui a déclenché chez les animaux, une pathologie très similaire à la SEP humaine. Par voie de conséquence, les scientifiques ont émis l'hypothèse que les lymphocytes T-CD4⁺ occupent un rôle charnière dans la SEP (62).

Préalablement sensibilisés au niveau des organes lymphoïdes secondaires, les LT-CD4⁺, une fois arrivés dans le SNC, vont reconnaître les antigènes exogènes présentés par le CMH de classe II, ancré sur une CPA (cellule dendritique). Cette interaction, médiée par de multiples signaux annexes (notamment des cytokines spécifiques) va entraîner la réactivation des LT-CD4⁺. Ils vont alors entamer une étape de prolifération et de différenciation qui aboutira à leur transformation en différentes variétés de lymphocytes T helpers (LT Th).

Les cytokines (IL-12, IL-4, IL-6, TGF- α ...) présentent dans le micro-environnement des LT-CD4⁺, vont déterminer la sous-famille de LT Th obtenue (Figure 7) (20).

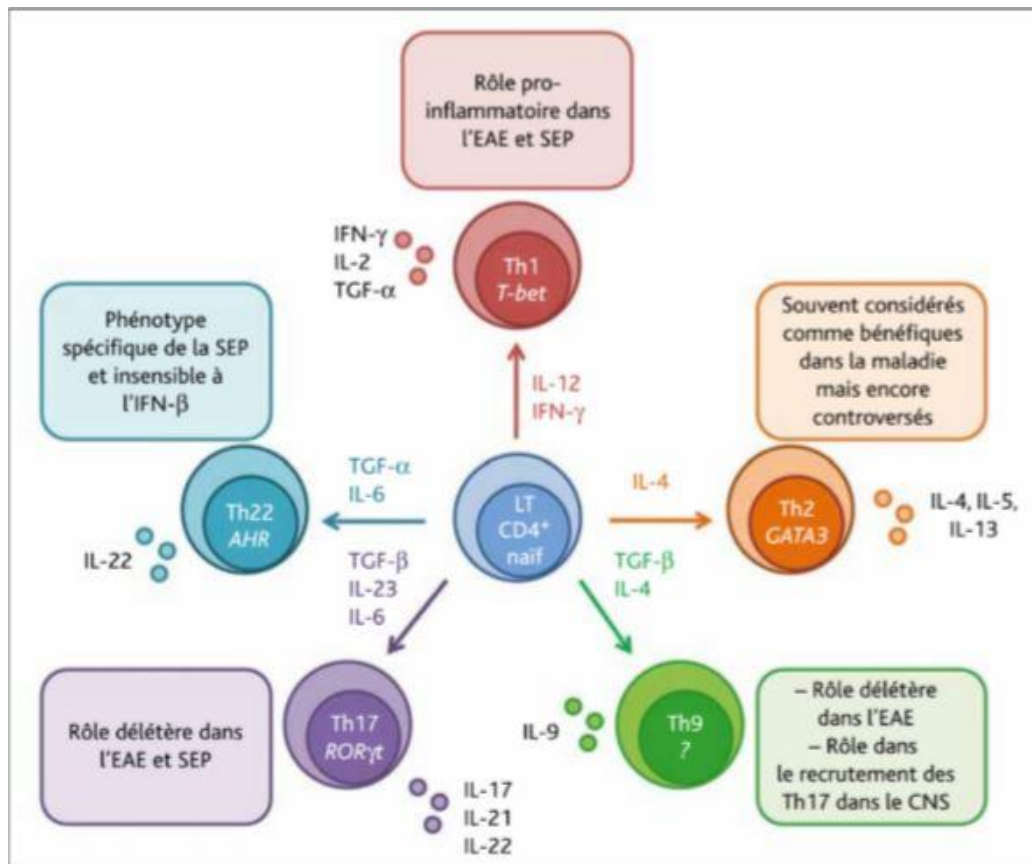


Figure 7 : Différenciation des LT-CD4⁺ naïfs sous la pression de sélection cytokinique (20)

Le rôle de chaque sous-famille sera imputable aux médiateurs spécifiques qu'elles vont sécréter à leur tour. Les différentes sous-familles de LT helpers sont plus globalement séparés en 2 groupes (54) :

- Un groupe à caractère pro-inflammatoire. Elle regroupe principalement les sous-types Th1, Th17.
- Un groupe à tendance anti-inflammatoire (majoritairement représentée dans la SEP, par le Th2)

Nous allons par la suite, décrire chacune de ces sous-familles et évoquer leur rôle dans la physiopathologie de la SEP.

4.3.2.1.1 Lymphocytes T-CD4 Th1

La production de LT-CD4 Th1 est initiée grâce à la sécrétion d'IL-12 dans le microenvironnement des LT CD4⁺ naïfs. En parallèle, des cellules NK localisées à proximité vont concomitamment produire de l'IFN γ , ce qui va déclencher la différenciation vers la sous-famille Th1. Les LT Th1 activés vont alors sécréter d'importantes quantités d'IFN γ , d'IL2 et TNF α , cytokines à tendance pro-inflammatoires (72).

Plusieurs études appuient l'idée selon laquelle le phénomène inflammatoire dans la SEP est médié par la sous-classe Th1. En effet, dans le modèle de l'EAE, l'inoculation d'épitope de la myéline chez l'animal, entraîne la présence d'une grande quantité d'IFN γ au niveau des lésions cérébrales, ce qui pourrait suggérer l'implication des Th1 (73). En parallèle, une étude a mis en évidence que l'injection de LT Th1 immunisés contre la myéline chez des souris non immunisées, a induit une EAE (74). Chez l'homme, Nicolleti *et al.* ont fait la constatation que l'IFN γ et l'IL-12 étaient retrouvés en grande proportion dans les lésions de SEP et dans le LCR de patients atteints (75). Enfin, une étude clinique portant sur 7 patients atteints de SEP forme RR, a fait la démonstration du rôle pro-inflammatoire de l'IFN γ . En effet, l'administration d'IFN γ a entraîné sur l'ensemble de la cohorte, une exacerbation significative des symptômes (76). Tous ces résultats suggèrent avec une forte présomption, le rôle pro-inflammatoire des Th1 dans la SEP.

Pourtant, certains travaux laissent à penser que la sous-famille Th1 n'est probablement pas la seule à être impliquée dans la maladie. De façon étonnante, chez l'EAE, l'inoculation d'IFN γ réduit la sévérité des symptômes. Ce même travail met aussi en exergue que le traitement par anticorps anti-IFN γ exacerbe la maladie, chez des modèles EAE (77). Pour finir, une étude a démontré que des souris présentant une déficience en sous unité p40 (sous unité commune à l'IL-12 et l'**IL-23**), ou soumis à un traitement par **anti-IL-23**, ont développé une résistance vis-à-vis de la maladie (78).

Ces données contradictoires semblent montrer qu'une autre sous famille Th semble être déterminante dans le rôle pro-inflammatoire des LT-CD4⁺ dans la SEP. Nous allons voir dans le prochain chapitre, qu'une forte présomption est portée sur la sous famille Th 17.

4.3.2.1.2 Lymphocytes T-CD4 Th17

La transformation des LT en Th17, est sous la dépendance de plusieurs cofacteurs tels que l'IL-6, l'IL-23 et le TGF- β . Ainsi, les LT Th17 nouvellement formés, vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires (IL-17, IL-21, IL-22) et le facteur de transcription ROR γ T (spécifique des Th17) va être exprimé (Figure 7) (20).

L'implication des LT Th17 dans l'exacerbation de la SEP a été mise en évidence dans un premier temps chez l'animal (EAE), puis chez l'homme dans un second temps.

Chez l'animal, une équipe de chercheurs s'est rendu compte que l'injection de LT Th17 chez des rongeurs, induit également une EAE mais avec des symptômes bien plus sévères qu'avec des LT Th1 (79). De plus, une concentration anormalement importante de Th17 est retrouvée dans le SNC des animaux pendant les périodes de poussées. A cela s'ajoute le fait que des souris KO (Knock Out) pour le ROR γ T (dépourvus de ce facteur de transcription spécifique des Th17) sont protégées vis-à-vis de la maladie (80).

En ce qui concerne l'Homme, plusieurs études confirment le rôle néfaste des LT Th17 dans l'induction et l'évolution de la maladie. En premier lieu, des études de quantification d'ARNm ont détecté une forte présence d'ARNm de l'IL-17 au sein des plaques de SEP (81). Cette augmentation est également détectée dans le LCR et le sang de patients atteints de SEP *versus* un groupe contrôle de patients sains (82). Pour finir, une étude a comparé la fréquence d'apparition des LT Th17 entre une cohorte n°1 (composée de patients SEP-RR en phase active) et une cohorte n°2 (composée de patients SEP-RR en phase inactive). Les résultats ont démontré une augmentation significative de la fréquence des Th17 pour la cohorte en phase active, ce qui démontre bien une corrélation évidente entre les LT Th17 et l'aggravation de la maladie (83).

4.3.2.1.3 Lymphocytes T-CD4 Th2

A *contrario* des voies Th1 et Th17, la différenciation en LT Th2 serait pourvoyeuse d'un effet anti-inflammatoire et neuroprotecteur dans la SEP. Comme nous avons pu le voir dans la figure 7, la différenciation en Th2 est modulée par la présence de l'interleukine IL-4. Une fois différenciée, les Th2 secrètent plusieurs cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) et expriment leur facteur de transcription spécifique GATA3. Nous allons passer en revue 2 études qui ont démontré un effet protecteur des Th2 dans le développement de la SEP.

La première étude datant de 2007, a mis en évidence le fait que, chez les souris, les LT Th2 sensibilisés vis-à-vis de la MBP (protéine de surface de la myéline) vont augmenter la production d'une molécule appelée la « neurotrophine » dans le SNC. Cette molécule est connue depuis longtemps pour sa capacité à stimuler la neurogenèse (production de neurone). Ainsi, les Th2, de manière indirecte, provoquent un effet protecteur du SNC chez l'animal (84).

La même équipe de chercheurs, 6 ans plus tard (en 2013), a découvert que ces mêmes LT Th2 sensibilisés à la MBP inhibent la sécrétion d'IL-1 et de NO (monoxyde d'azote) par la microglie. Cela a pour effet d'entraîner une diminution de la réponse inflammatoire au niveau du SNC (85).

Néanmoins, malgré ces découvertes prometteuses, quelques études viennent nuancer le propos, en suggérant, à l'inverse, un effet pathogène des Th2 chez des animaux souffrants d'immunodéficience. En effet, ces mêmes LT Th2 sensibilisés à la MBP étaient capables de provoquer une EAE chez des souris souffrant d'immunodépression (86).

En définitive, même si la plupart des études plaident pour un rôle régulateur et protecteur vis-à-vis de cette maladie, l'influence de la sous-famille Th2 dans la SEP reste encore sujet à débat dans le monde médical.

4.3.2.1.4 Lymphocytes T-CD4 Th9 et Th22

Les sous-familles Th9 et Th22 nouvellement découvertes, sont définies par les cytokines qu'elles sécrètent : l'IL-9 et l'IL-22. De par leur découverte récente, elles sont le sujet de multiples projets de recherches qui ne sont pas encore finalisés. Il est à l'heure d'aujourd'hui encore trop tôt pour affirmer leurs rôles exacts dans l'évolution de cette maladie et les perspectives thérapeutiques qui pourraient en découler (20).

4.3.2.2 Lymphocytes T-CD8+

Bien que les lymphocytes T-CD4⁺ furent pendant plusieurs années la cible d'étude dominante des chercheurs dans la SEP, de plus en plus d'études récentes laissent penser que les LT CD8⁺ jouent un rôle majeur dans l'induction de cette pathologie. Les LT CD8⁺ (cytotoxiques) sont des molécules immunitaires spécialisées dans la lyse des cellules infectées ou tumorales. Afin d'accomplir leur rôle lytique, les LT CD8 doivent dans un premier temps, reconnaître les peptides antigéniques associés au CMH de classe I présentés à la surface des CPA. Une fois activés en lymphocytes effecteurs, ils migrent vers le SNC, traversent la BHE, pénètrent dans le SNC et activent différents médiateurs (granules cytolytiques, cytokines pro-

inflammatoires) qui vont se charger de la lyse des antigènes auxquels ils sont au préalable sensibilisés (Figure 8) (87).

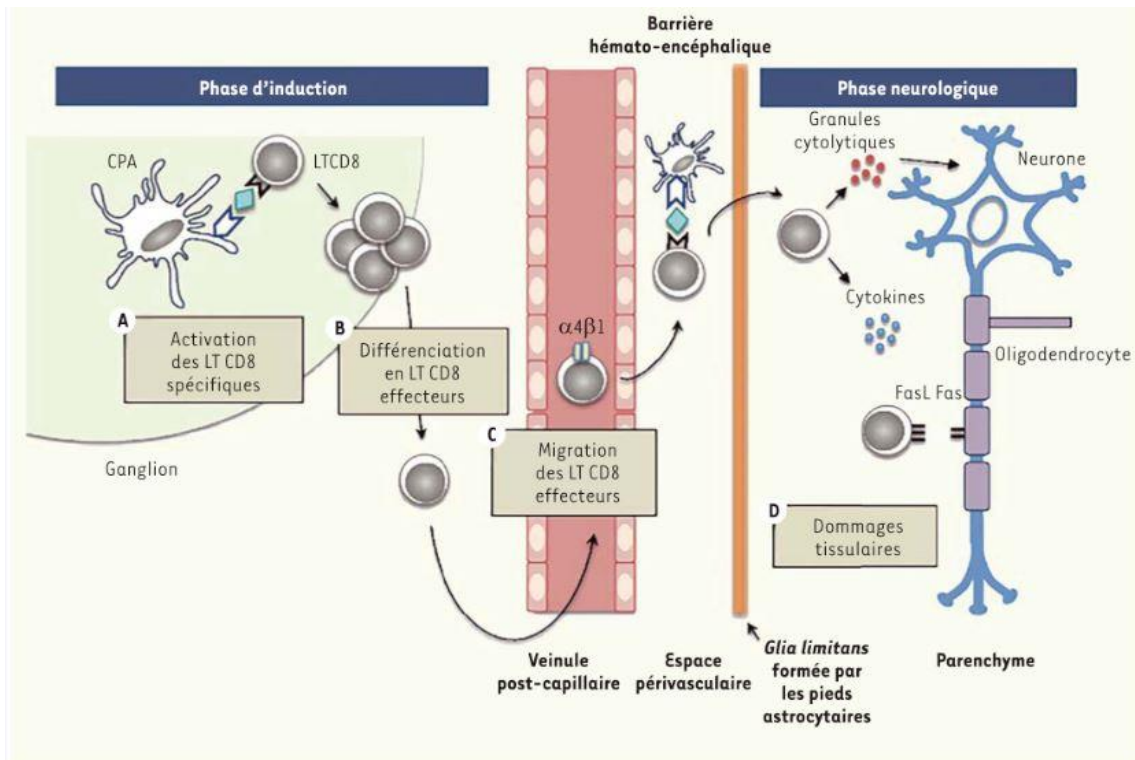


Figure 8 : Déroulement de la réponse immunitaire médiée par les LT CD8⁺, de la périphérie vers le SNC (87)

A de nombreux égards, les LT CD8⁺ sembleraient être des effecteurs immunitaires plus efficaces que les LT CD4⁺ pour induire des lésions au sein du SNC. En effet, plusieurs études viennent appuyer cette hypothèse. Premièrement, une équipe de chercheurs a comparé l'expression du CMH de classe I sur les cellules du SNC entre 30 patients SEP *versus* un groupe de 21 patients sains. Leur conclusion est la suivante : les neurones, astrocytes et oligodendrocytes des patients SEP surexpriment le CMH I par rapport au groupe témoin, ce qui signifie que ces cellules du SNC constituent des cibles de choix pour la lyse par les LT CD8⁺ (88). D'autres travaux ont mis en exergue la présence d'une quantité anormalement élevée de LT CD8 dirigés contre des antigènes myéliniques dans le sang de patients atteints de SEP, alors qu'ils étaient totalement absents chez les sujets sains (89). Hauser *et al.* ont analysé le contenu cellulaire des « lésions parenchymateuses et des zones périvasculaires » provenant d'un groupe de 16 patients atteints de SEP progressive. Ils y ont détecté une quantité de LT CD8⁺ qui pouvait être jusqu'à 50 fois supérieure à celle de LT CD4⁺ (90).

Pour finir, une étude récente a constaté la présence significative de LT CD8⁺ au cœur des plaques corticales de SEP. Or, ces plaques sont décrites comme étant associées à un risque majeur d'aggravation du handicap cognitif lors de l'initiation de la maladie (91).

En conclusion, les résultats de ces divers travaux suggèrent avec de très forts soupçons, le rôle pathogénique des LT CD8⁺ dans l'évolution de cette maladie. Cependant, leur implication précise dans les divers mécanismes d'inductions et de progressions de la maladie restent encore à déterminer.

4.3.2.3 *Lymphocytes B*

Depuis la fin du XX^{ème} siècle, de nombreuses études qui se sont succédées, suggèrent une implication significative des lymphocytes B (LB) dans la physiopathologie de la SEP.

De manière générale, le rôle des LB n'est pas réduit à la seule et unique sécrétion d'anticorps. Ils possèdent également la fonction de CPA. La présentation d'un antigène par les LB aux LT, permet de les activer en lymphocytes effecteurs intervenants ainsi dans la réponse immunitaire pro-inflammatoire. Ces LB sont également pourvus de la capacité de sécréter des cytokines qui peuvent à leur tour activer des cellules avoisinantes (localisées dans le SNC par exemple). Ces LB font usage de multiples voies d'intervention afin de venir à bout de leur mission immunitaire (54).

Une des premières constatations qui a aiguillé les chercheurs sur le rôle des LB dans la SEP, est la présence dans le LCR de plus de 95% des patients SEP, de bandes oligoclonales d'IgG, ce qui témoigne d'une réponse humorale intra-thécal. Les bandes d'IgG n'ont pu être isolées dans le sang de ces patients, ce qui pourrait supposer qu'elles seraient fabriquées au niveau local par des LB postés dans le LCR (92). De plus, cette même étude a mis en évidence la présence de LB et d'anticorps au niveau des lésions actives de SEP dès l'initiation des premiers symptômes.

Une seconde étude menée par Krumbholz *et al.* a découvert que les astrocytes ont la capacité de produire un « facteur trophique » pour les LB : le BAFF (B cell activating factor). Ce facteur permet l'activation des LB. Ce travail a également détecté que l'expression de ce facteur est significativement plus élevée dans les lésions de SEP (93). Toutes ces données laissent penser que les LB interviennent de façon active dans les stimuli pro-inflammatoires au niveau du SNC dans la SEP.

Enfin, les résultats probants des dernières thérapeutiques mises en place dans la SEP viennent confirmer le rôle prépondérant des lymphocytes B dans la physiopathologie de cette maladie. En effet, le Rituximab et l'Ocrelizumab sont 2 anticorps monoclonaux anti-CD20 ayant pour but d'entraîner une déplétion en LB. Ces 2 traitements ont entraîné une « diminution du taux de poussées » d'environ 50 %, ainsi qu'une régression de 40 % du risque d'aggravation du handicap, chez des patients atteints de SEP-RR (94).

L'implication des LB dans la maladie est donc bien confirmée. Toutefois, en dépit des nombreuses recherches mises en œuvre, la fonction et la spécificité des IgG (produits par les LB) impliqués dans la SEP, demeurent toujours un mystère. Leur découverte pourrait représenter un élément capital dans la compréhension globale de la maladie et dans la confection de nouvelles thérapeutiques efficaces.

5 Cliniques – Symptomatologie de la SEP

5.1 Les mécanismes d'évolutions de la SEP

La SEP est une maladie avec de multiples profils d'évolutions différents. Chaque patient, à chaque moment de sa vie, verra sa maladie évoluer d'une manière qui lui sera propre et qui ne sera pas nécessairement transposable à un autre patient. Extrapoler les mécanismes généraux d'évolutions de la maladie ne fut donc pas une mince tâche à faire. Néanmoins, le partage des nombreuses observations cliniques issues des patients atteints de SEP dans le monde entier, a permis de mieux appréhender les schémas d'évolutions de cette maladie.

Aujourd'hui, il est globalement admis que les différentes formes de SEP sont caractérisées par 2 modes d'évolutions typiques : la poussée/rémission et la progression.

Poussée / Rémission

Une poussée correspond à l'expression clinique d'un processus inflammatoire. Elle est définie comme l'apparition en quelques heures, jours ou semaines de nouveaux symptômes ou l'aggravation de symptômes préexistants, en l'absence de fièvre ou de problème infectieux associé (rhume, grippe, infection urinaire...). En effet, un épisode de fièvre peut être confondu avec des signes de poussée. La durée de cette poussée doit être strictement supérieure à 24h pour être officiellement déclarée. En général, les signes s'installent en quelques heures, et persistent jusqu'à 2 à 3 semaines. Leur intensité, durée et manifestations symptomatiques varient d'un individu à l'autre (19-99) (Figure 9).

La rémission (régression des signes cliniques) peut être totale (poussée sans séquelle) ou partielle (poussée avec séquelles). La période pendant laquelle les symptômes s'atténuent, dure le plus souvent quelques semaines, mais peut persister jusqu'à une année. En général, la régression est totale au début de la maladie. Cependant, dans certains cas (comme les formes sévères d'emblée, par exemple), les poussées peuvent entraîner des séquelles neurologiques qui persistent de manière durable (gêne motrice, sensitive, sensorielle, sphinctérienne...).

Classiquement on observe une diminution du nombre de poussées lors de l'évolution de la maladie. Les poussées disparaissent et laissent place au phénomène de progression (95).

Progression

La progression ou « accumulation du handicap » correspond à l'expression symptomatique du processus neurodégénératif (perte myélinique et axonale). Cette évolution progressive s'illustre par l'aggravation continue des symptômes et signes neurologiques préexistants, sur une période minimale de 6 mois (Figure 9). Le début de ce phénomène est complexe à mettre en évidence. Cette progression des signes cliniques n'est pas nécessairement linéaire, mais va évoluer de manière lente et inexorable sans rémission possible. Pour apprécier l'intensité de ce phénomène de progression, on procède à une évaluation du handicap du patient. Cette évaluation doit s'effectuer à distance de poussées confirmées à l'interrogatoire patient ou par l'imagerie (IRM). Parmi les outils diagnostics permettant d'évaluer la progression de ce handicap, nous pouvons citer l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) qui est à, l'heure d'aujourd'hui, la plus utilisée par les neurologues, dans le monde entier (19).

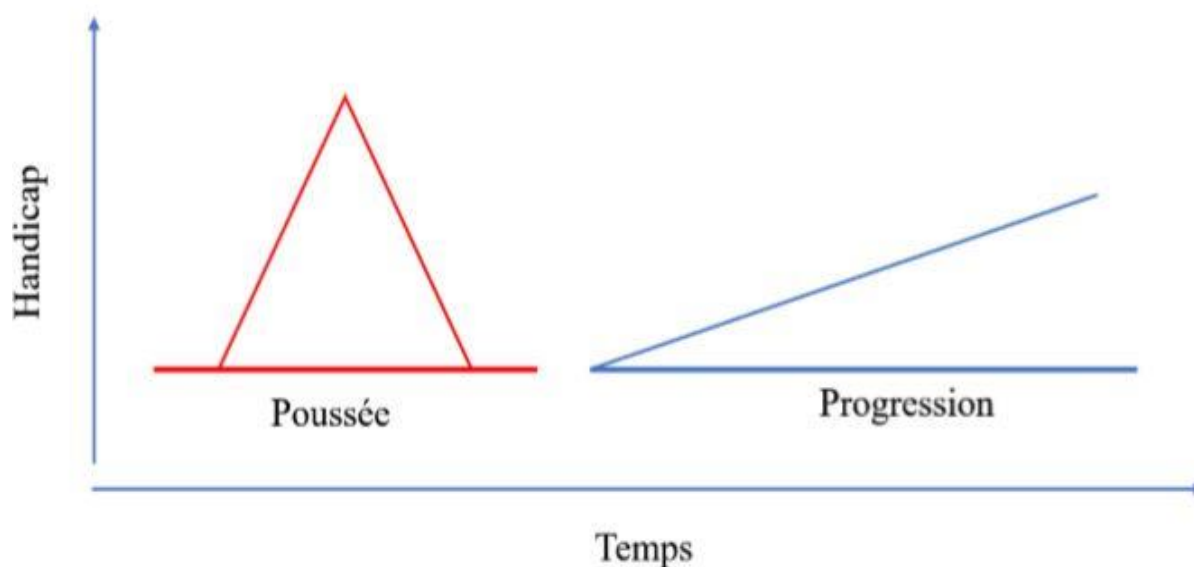


Figure 9 : Phénomènes de poussée et progression dans la SEP (96)

Nous avons donc pu voir que l'évolution clinique de la SEP se caractérise par l'existence de ces 2 phénomènes. Prochainement, nous verrons comment la présence et l'agencement dans le temps de ces 2 phénomènes, vont permettre de définir les différentes formes de cette maladie.

5.2 Les différentes formes de SEP (description phénotypique)

5.2.1 Phénotypes généraux

Dans la sclérose en plaques, on distingue 3 grandes formes d'évolution pathologique : la SEP récurrente-rémittente (SEP-RR), la SEP secondairement progressive (SEP-SP), et la SEP primaire progressive (SEP-PP).

5.2.1.1 SEP-RR (*récurrente-rémittente*)

Cette forme est caractérisée par la présence exclusive de poussées successives. Ces poussées peuvent amener à la présence de séquelles, mais il n'y pas de progression du handicap entre les poussées. Les poussées sont les témoins cliniques de l'apparition de plaques aiguës, mono ou multifocales, disséminées dans le temps, au niveau du SNC (20).

Cette forme est majoritaire, elle touche environ 85 % des patients atteints de SEP. La première poussée survient en moyenne à l'âge de 30 ans et avec un sex ratio de 3/1 en défaveur des femmes. Les premiers symptômes les plus répertoriés en phase de début sont : déficit sensitif (48 %), déficit moteur (34 %), et névrite optique (32 %) (97).

5.2.1.2 SEP-SP (*secondairement progressive*)

A partir du moment où les divers mécanismes de compensations du SNC n'arrivent plus à endiguer la destruction axonale, les dégâts deviennent irréversibles. la SEP-RR évolue vers une SEP-SP (98).

Dans la sclérose en plaque secondairement progressive (SEP-SP), à la suite d'une phase initiale composée uniquement de poussées, on voit apparaître un phénomène de progression du handicap qui s'installe et devient prépondérant entre les poussées. Quelques poussées surajoutées peuvent intervenir, mais elles restent à la marge en comparaison du phénomène de progression. Les rémissions sont minimales et les dégradations cliniques sont, la plupart du temps, irréversibles. La forme SP survient environ 15 à 20 ans (en moyenne) après le déclenchement de la SEP-RR. (20).

5.2.1.3 SEP-PP (*primaire progressive*)

Cette forme se définit par un phénomène de progression arrivant d'emblée sans poussée ni rémission. Il est parfois observé quelques fluctuations minimales et des phases de plateaux, mais elles restent encore une fois à la marge du phénomène de progression initial. Dans cette

forme, le handicap progresse perpétuellement et le déclin neurologique associé ne fait que croître avec le temps. La SEP-PP constitue donc la forme la plus grave de la maladie (98).

Environ 10 à 15 % des patients SEP sont atteints par ce phénotype. Les premiers symptômes apparaissent à un âge plus avancé (37 ans) que les formes évoluant par poussées. Une étude épidémiologique portant sur une cohorte canadienne de patients SEP, a fait apparaître que l'incidence de la forme PP augmente avec l'âge des patients. En effet, parmi les patients de plus de 50 ans qui venaient de démarrer une SEP, 75 % d'entre eux ont déclaré une forme PP (99). Enfin, il est à noter que le sex ratio se rapproche de 1/1 dans cette forme, et que le phase d'initiation se caractérise la plupart du temps par une atteinte monosymptomatique (20).

Avant de conclure ce chapitre, il est important de préciser qu'il est décrit dans la littérature une dernière forme de SEP qui s'intitule : SEP progressive récurrente (SEP-PR). Elle se définit comme étant un dérivé de la SEP-PP (phénomène progressif initial toujours prépondérant) mais avec des poussées aiguës clairement définies avec ou sans récupération du handicap. Cette forme étant très rare, aucune étude épidémiologique fiable n'a pu à ce jour décrire la prévalence et l'incidence de ce phénotype.

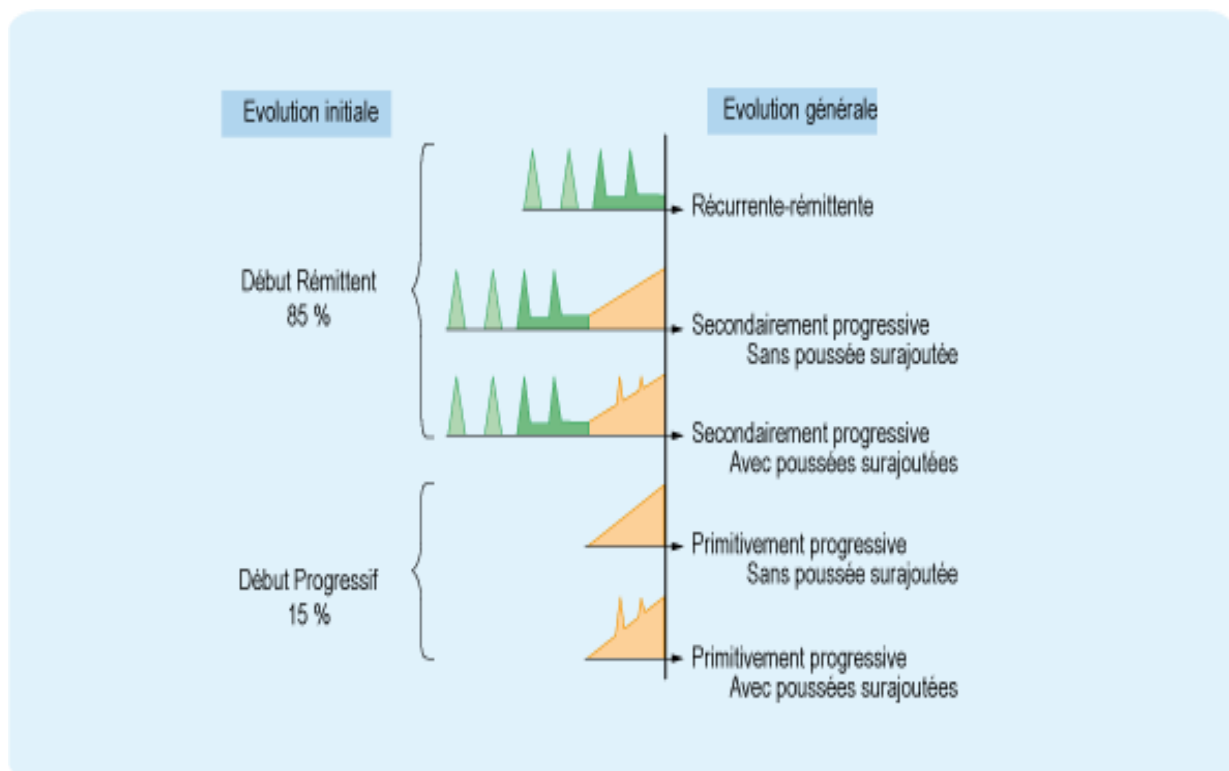


Figure 10 : Les différents profils évolutifs de SEP (101)

5.2.2 Phénotypes particuliers

En parallèle de ces différents profils cliniques de SEP que nous venons de décrire, il existe 2 autres phénotypes particuliers qui ont été décrits récemment et qui surviennent en amont du diagnostic de SEP. Ces phénotypes correspondent la plupart du temps, à des étapes précurseurs de la maladie.

5.2.2.1 Syndrome cliniquement isolé (SCI)

Le syndrome cliniquement isolé (SCI) se définit comme la déclaration d'un épisode neurologique unique se traduisant par des symptômes évocateurs d'une poussée. Cette première poussée doit bien évidemment répondre à la définition clinique précédemment citée (durée ≥ 24 h, avec ou sans rémission et en l'absence de signes d'infection (fièvre notamment)) pour être objectivée par le médecin. A la suite de cette primo-poussée, la rémission est en générale rapide et ne laisse pas de séquelle. Dès lors qu'une deuxième poussée survient dans un délai supérieur à 1 mois vis-à-vis de la primo-poussée, le SCI se transforme en SEP cliniquement objectivée. La détection à l'IRM d'une surexpression de lésions T2 et T1 prenant le gadolinium, ainsi que la présence de bande oligoclonales d'immunoglobulines dans le LCR du patient, permettent de confirmer cette évolution clinique (SCI \rightarrow SEP) (20-54).

Une étude menée en 2008 par Fisniku *et al*, a démontré qu'un SCI dépourvu de lésions typiques de SEP à l'IRM, engendre une transformation en SEP chez environ 20 % des patients atteints de SCI. Ce risque de conversion augmente de manière spectaculaire lorsque ce SCI, est cette fois-ci, accompagné de lésions typiques à l'IRM. Dans ce contexte-là, le risque de développer une SEP s'élève alors à environ 80 % (101).

La révélation de ce SCI est donc un élément primordial dans la prise en charge du patient. En effet, ce syndrome peut correspondre à « l'émergence de la maladie ». De fait, son diagnostic précoce, ainsi que l'examen radiologique concomitant, constituent des éléments prédictifs majeurs du développement probable d'une SEP chez le patient. Ces 2 éléments permettront, le cas échéant, d'envisager une thérapeutique précoce afin de limiter le risque de conversion de SCI en SEP. Certaines études évoquent une certaine efficacité des immunomodulateurs (Interféron β et acétate de Glatiramère) dans le retardement du délai de conversion (102-103). Néanmoins, ces résultats doivent être encore consolidés pour faire l'objet d'une réelle recommandation.

5.2.2.2 Syndrome radiologiquement isolé (SRI)

Le syndrome radiologiquement isolé (SRI), à l'inverse du SCI, est défini comme étant la découverte fortuite d'anomalies du signal T2 (à l'IRM) évocatrices d'un phénomène de démyélinisation du SNC (caractéristique d'une SEP), en l'absence de tout symptôme clinique évocateur d'une SEP. Cette fois-ci, on découvre les anomalies neurologiques radiologiquement, mais le patient ne souffre d'aucun symptôme pouvant évoquer la présence d'un SCI ou de la SEP. C'est souvent au cours d'un examen radiologique de contrôle, que les praticiens détectent ces irrégularités évocatrices d'une potentielle SEP. La présence de ces signaux à l'IRM ne suffit pas à diagnostiquer formellement une SEP, néanmoins cela permet d'entamer un processus de surveillance du patient et d'accélérer le diagnostic si une poussée se déclenche en aval de l'examen (54).

5.3 Les différentes phases de la Symptomatologie

La SEP est une maladie neurologique chronique comportant des atteintes mono puis multifocales. Les zones démyélinisées sont disséminées de manière disparate dans tout le SNC. Compte tenu de cet état de fait, les signes cliniques (qui dépendent de la localisation des plaques) vont donc varier considérablement d'un patient à l'autre (20).

La clinique de cette maladie se divise en 2 grandes étapes. Dans un premier temps, le patient commence à décrire une atteinte mono ou bi-symptomatiques, la plupart du temps. Les symptômes sont encore restreints en nombre, en localisation et en intensité. Par la suite, au fur et à mesure des années, les manifestations cliniques s'étendent, se généralisent et entraînent un handicap de plus en plus important : le patient SEP rentre dans la phase d'état de la pathologie.

Nous allons dans la suite de ce travail, détailler les divers troubles cliniques qui caractérisent chacune de ces 2 phases.

5.3.1 Phase initiale

La phase initiale caractérise le commencement de la maladie. De ce fait, la variabilité inter-individuelle des symptômes y est encore plus prégnante que dans la phase d'état où la maladie étant plus installée, les symptômes communs entre les patients SEP sont plus nombreux. Dans la phase initiale, les premières manifestations cliniques sont monosymptomatiques dans 45% des cas. Si l'on classe les différents symptômes initiaux les plus fréquents, en fonction de leur fréquence d'apparition, on obtient le classement suivant :

Troubles **moteurs** ($\approx 40\%$ des cas) > Troubles **visuels** ($\approx 20\%$ des cas) \geq Troubles **sensitifs** ($\approx 20\%$ des cas) > Troubles du **tronc cérébral** ($\approx 18\%$ des cas) (104).

5.3.1.1 Dérèglements Moteurs

Les troubles moteurs sont ceux qui apparaissent le plus fréquemment lors d'une poussée en phase initiale ($\approx 40\%$). Ils sont la conséquence de l'altération de 2 voies neurologiques bien distinctes : la voie pyramidale et la voie cérébelleuse.

- L'altération de la **voie pyramidale** va entraîner un trouble moteur, qui peut être uni ou bilatéral. A cela peut s'ajouter un trouble spastique (dérèglement du tonus musculaire qui engendre des spasmes incontrôlés). Ces dérèglements se traduisent par une lourdeur et une faiblesse des membres inférieurs. La marche est altérée, les distances parcourues sont réduites, la pratique de la course à pied est grandement contrainte, voire impossible. Ces signes cliniques s'expriment avec une intensité extrêmement variable. Ils irradient plusieurs territoires et peuvent s'exprimer sous forme de paraparésie, monoparésie, hémiplégie, paraplégie (dans les formes les plus sévères).
- L'altération de la **voie cérébelleuse** cause des troubles de l'équilibre, de la coordination des mouvements, une hypotonie, et une dysarthrie (voix scandée). Cette atteinte peut s'accompagner de troubles vestibulaires causant des vertiges, nausées lors des changements de position ou rotations de la tête (104-105).

L'ensemble de ces troubles entraînent des répercussions majeures sur la qualité de vie des patients. La modification des capacités motrices entraîne, à terme, une sédentarité qui, par voie de conséquence, va déclencher de nombreuses autres altérations fonctionnelles que nous verrons prochainement.

5.3.1.2 Dérèglements Oculaires (NORB)

Chez environ 20 % des patients, le premier symptôme évocateur de la SEP est un trouble visuel : la névrite optique rétrobulbaire (NORB). Elle survient chez environ 50 % des patients SEP au cours de la maladie (104).

La NORB se définit comme une baisse de l'acuité visuelle (BAV) unilatérale. Elle peut engendrer une altération du champ de vision, une dyschromatopsie d'axe rouge/vert, une altération du contraste, et une douleur oculaire ou orbitaire évoluant en quelques heures ou quelques jours. La vision des couleurs, en particulier la désaturation rouge et la vision à faible

contraste sont les plus touchés. Cela peut se traduire chez certains patients, par l'apparition d'un « angle mort » ou d'une « tache floue » (20).

Cette anomalie visuelle résulte de l'apparition d'une plaque de démyélinisation dans une zone cérébrale affectant la fonction du nerf optique. Au cours de la poussée, dans les deux tiers des cas, l'examen du fond d'œil ne laisse transparaître aucune anomalie visible (névrite optique rétrobulbaire). Néanmoins, dans le tiers de cas restant, on détecte un œdème papillaire, une excavation ou une pâleur papillaire (papillite) (20).

Ce signe clinique évolue, de manière générale, vers une résolution spontanément favorable, avec une rémission visuelle intervenant en moyenne dans les 3 à 6 semaines suivant la fin de la poussée (106).

5.3.1.3 Dérèglements Sensitifs

Comme nous avons pu le voir précédemment, les troubles apparaissent dès la première poussée chez environ 20 % des patients atteints de SEP. Ces dérèglements s'expriment par une sensation de picotement, de fourmillement, d'hypoesthésie pouvant aller jusqu'à l'anesthésie. Les patients se plaignent également d'une impression de ruissellement d'eau sur certaines parties du corps, accompagnée parfois d'une sensation d'étouffement, de vêtements trop serrés (107).

Ces troubles sensitifs peuvent provoquer des douleurs, de type décharge électrique. Le signe de Lhermitte est très caractéristique de ce type de trouble. Il se définit comme une sensation de décharge électrique de courte durée, le long de la colonne vertébrale, parfois des membres se produisant lors de la flexion du cou. Il est le reflet d'une atteinte médullaire cervicale. La réalisation d'une IRM médullaire permet d'objectiver sa présence (108).

La modification de la sensibilité profonde et/ou superficielle chez le patient SEP, va venir amplifier les difficultés motrices acquises ou futures. L'ensemble de ces dérèglements sensitifs, au même titre que les troubles moteurs et visuels, vont donc provoquer une altération progressive et non négligeable de la qualité de vie chez les patients SEP.

5.3.1.4 Dérèglements du Tronc Cérébral

Pour finir, la primo-poussée de SEP peut se caractériser par l'expression de troubles émanant du tronc cérébral. Le tronc cérébral étant une structure anatomique recouvrant un grand nombre de nerfs et d'organes. Les atteintes peuvent donc avoir de multiples localisations. Dans le cas de la SEP, ces atteintes se focalisent sur 3 cibles privilégiées :

- L'atteinte des **nerfs oculomoteurs** se manifeste par une diplopie, et un nystagmus.
- L'atteinte du **nerf trijumeau** provoque une névralgie faciale (névralgie du trijumeau) qui doit faire évoquer le diagnostic de SEP quand elle survient chez un sujet jeune.
- L'atteinte **vestibulaire** se caractérise par des vertiges (grand vertige rotatoire), des nausées et des troubles de l'équilibre, comme nous avons pu le voir précédemment. (107).

Après avoir présenté les principaux troubles survenant lors de la phase initiale de la sclérose en plaque, nous allons maintenant aborder les différents dérèglements physiologiques qui surgissent et évoluent pendant la seconde phase de cette maladie : la **phase d'état**.

5.3.2 Phase d'état

La phase d'état se définit comme une période où l'évolution de la maladie devient de plus en plus défavorable à la qualité de vie du patient. Les lésions cérébrales s'accumulent sans que les mécanismes de réparation ne puissent compenser efficacement. Au cours du temps, le handicap progresse, les atteintes préexistantes en phase initiale (motrices, visuelles, sensibles, cérébelleuses...) s'exacerbent et sont majorées par l'apparition de nouveaux troubles incommodes (cognitifs, vésico-sphinctériens, dépressifs, sociaux). Tout cela peut aboutir à la présence d'un polyhandicap permanent, qui représente une grande source de nuisance dans le quotidien des patients et de leur entourage.

Cette phase d'état se caractérise chez certains patients, par le passage d'une forme de SEP RR à une forme secondairement progressive (SP). Cette transformation physiopathologique de la SEP a pour conséquence une aggravation progressive des lésions neurologiques et une diminution concomitante des mécanismes de rémission. Tout cela aboutit à une augmentation progressive handicap chez ces patients.

Pour prendre conscience de l'étendue réelle de ce phénomène, selon une métaanalyse datant de 2014, environ 50 % des patients ayant une forme RR passeront en forme SP au bout de 10 ans, avec ou sans poussées surajoutées (96).

Nous allons maintenant étudier d'autres différents troubles qui apparaissent principalement pendant la phase d'état de la SEP.

5.3.2.1 *Fatigue*

Un des symptômes les plus décriés par les patients est la **fatigue**. Elle est présente de manière quasi-constante chez les patients atteints de SEP (50 à 75 % des patients SEP) et elle est considérée comme extrêmement invalidante (109). En effet, une étude basée sur le suivi des patients SEP, a mis en évidence qu'environ 55% des patients évoquent la fatigue comme une des atteintes les plus néfastes à leur qualité de vie (110). Etant un symptôme avec une dimension subjective forte, il est assez difficile de définir le moment exact de sa survenue chez un patient. Il arrive parfois qu'elle apparaisse dès la phase initiale, et son intensité n'est pas obligatoirement corrélée avec le stade évolutif de la maladie. De plus, elle est totalement indépendante du niveau de handicap global et de la dépression (20). A l'heure d'aujourd'hui, les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent ce symptôme sont encore mal compris. Plusieurs hypothèses sont avancées (altération de la conduction nerveuse, du métabolisme oxydatif, facteurs psychiques...) sans avoir encore de preuves scientifiques fondées.

La fatigue a de multiples impacts physiques et psychiques sur la qualité de vie des patients atteints de SEP. Elle peut notamment engendrer une altération du sommeil, une diminution des capacités attentionnelles et de réflexions. L'ensemble de ces désagréments quotidiens, peuvent aboutir à un arrêt de l'activité professionnelle et une diminution notable des interactions sociales et relationnelles des patients SEP, ce qui nuit gravement à leur qualité de vie. Ce symptôme ne doit donc pas être ignoré ou sous-estimé, car il a des répercussions majeures dans la vie des malades.

5.3.2.2 *Douleurs*

En préambule, la IASP (Association internationale pour l'étude de la douleur) définit la douleur comme étant « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes" (111).

De ce fait, la douleur est avant tout, un symptôme subjectif soumis à une variabilité inter-individuelle prépondérante. De plus, elle n'est pas toujours liée à une lésion physiologique établie (douleurs neuropathiques). Par voie de conséquence sa formalisation et quantification restent très difficiles à apprécier.

Pendant très longtemps, la douleur n'était pas considérée comme un symptôme de la SEP. Cette maladie était décrite comme « peu ou pas douloureuse » par l'ensemble de la littérature scientifique. Au point même, que les différentes échelles d'évaluation de la SEP (par exemple, l'EDSS), ne prennent pas en compte le critère de « douleur » dans leurs items.

Ce n'est que récemment, que le lien entre douleur et SEP fut établi. En effet, de multiples études épidémiologiques récentes se sont succédées et ont démontré une prévalence importante des troubles douloureux chez les patients atteints de SEP. On citera notamment une méta-analyse datant de 2012, et portant sur un ensemble de 17 études (dont 5319 sujets SEP). Ce travail a mis en évidence que 63 % (IC 95 % : 55 - 70%) des sujets atteints de SEP étaient sensibles à une/plusieurs douleur(s) (112). Ce symptôme n'est donc pas non négligeable chez les patients atteints de SEP, bien au contraire.

Il y a une variabilité inter et intra-individuelle très forte dans l'expression et dans le moment de survenue de ces diverses douleurs. L'ensemble des douleurs rencontrées chez les patients atteints de SEP sont résumées dans le tableau suivant (Tableau 2) (113).

Syndromes paroxystiques <i>(quelques secondes ou minutes)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Douleurs symptômes • Douleurs iatrogènes 	<ul style="list-style-type: none"> • Névralgie du V (<i>visage</i>) • Signe de Lhermitte (<i>décharges électriques du tronc et des membres</i>) • Douleurs paroxystiques des membres • Crises toniques douloureuses • Ponctions lombaire et veineuses • Interféron
Syndromes aigus et subaigus <i>(quelques jours à quelques semaines)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Poussées • Douleurs secondaires aux déficiences 	<ul style="list-style-type: none"> • Névrite optique • Douleur pseudo-radulaire (<i>ex : sciatalgie</i>) • Contractures spastiques • Vessies neurogène • Distensions coliques • Paralysies positionnelles • Tassements vertébraux (<i>immobilité, corticoïdes</i>) • Escarres
Syndromes chroniques	<ul style="list-style-type: none"> • Intrication des composantes neurogènes, mécaniques et psychogènes 	<ul style="list-style-type: none"> • Dysesthésies douloureuses • Rachialgies • Céphalées • Contractures spastiques • Douleurs viscérales

Tableau 2 : Les principaux types de douleurs décrits dans le SEP (113)

5.3.2.3 Troubles Vesico-sphinctériens et sexuels

L'altération des systèmes vesico-sphinctériens et sexuels constitue un champ important des plaintes rapportées par les patients atteints de SEP. En effet, ces troubles sont présents chez environ 70 à 80 % des sujets malades (109). Ces troubles ont pour conséquence d'entraîner l'installation d'un état de handicap progressif qui a de fortes répercussions négatives sur l'ensemble des activités (professionnelles, familiales, récréatives...) du quotidien.

Ces troubles sont de différentes natures. On peut les classer en 3 catégories :

- Troubles de la sphère **Urinaire**
- Troubles du **Transit**
- Troubles **Sexuels**

5.3.2.3.1 Troubles Urinaires

Les troubles urinaires peuvent être identifiés chez 50 à 80 % des patients tout au long de la maladie (109). Cette appellation de « troubles urinaires » désigne un grand nombre de troubles variés. Une étude s'intéressant à la prévalence des troubles urinaires chez une cohorte de 221 patients atteints de SEP a permis d'envisager avec plus de précision, la prévalence, la distribution de ces troubles dans la population (114). Ils ont classé par ordre décroissant, la prévalence de ces différentes altérations et ont obtenu les résultats suivants :

Miction impérieuse (85 %) > Pollakiurie (82 %) > Incontinence urinaire (63 %) > Dysurie (49 %) > Interruption du débit (43 %) > Sensation de miction incomplète (34 %) > Enurésie (14 %).

Un phénomène d'hyperactivité vésicale est également décrit, sans être formellement chiffré.

La présence d'un ou plusieurs de ces symptômes, chez un même patient SEP, augmente grandement son risque de développer une infection urinaire. En effet, dans cette même étude, après avoir réalisé des ECBU (Examen bactériologique des Urines) sur l'ensemble de la cohorte, les scientifiques ont pu constater que 18 % des patients SEP interrogés, présentaient des germes dans leur prélèvement urinaire (114). Ceci démontre bien que les patients SEP sont des sujets à risque d'infection urinaire.

5.3.2.3.2 Troubles du Transit

Les troubles du transit, dans la SEP, sont représentés principalement par la constipation et l'incontinence fécale. Selon la même étude citée plus haut, la prévalence de ces deux troubles est évaluée à :

- Constipation (54 % des patients)
- Incontinence fécale (29 % des patients) (114)

5.3.2.3.3 Troubles Sexuels

Pour finir, les troubles sexuels sont très fréquemment rencontrés chez les sujets atteints de SEP. En effet, on constate chez 82% des hommes, l'apparition de troubles de l'érection. Chez les femmes, 52 % d'entre elles sont sujettes à une détérioration de l'activité sexuelle se traduisant par de multiples symptômes (diminution de la libido, baisse de la lubrification vaginale, dysorgasmie) (114). L'étiologie de ces manifestations physiques est encore mal comprise. Certaines pistes (atteinte spinale associée à une variable psychologique) sont étudiées, mais elles n'ont encore fait aucune preuve de leur véracité.

Enfin, il est important de noter que la présence de troubles urinaires chez un patient SEP peut majorer le risque d'apparition des troubles sexuels. En effet, connaissant l'importance du facteur psychologique dans l'activité sexuelle humaine, l'appréhension de la « fuite » au cours des actes sexuels peut amener le sujet à délaisser progressivement cette activité par crainte du jugement de son partenaire. Il est donc primordial de ne pas oublier l'aspect psychologique dans la prise en charge globale de ces altérations physiques.

5.3.2.4 Troubles de la Déglutition

Les troubles de la déglutition (dysphagie) se définissent comme « toute difficulté au passage d'un fluide et/ou d'un aliment, depuis la mise en bouche jusqu'à l'estomac ». Ils peuvent intervenir à n'importe quelle phase du processus de déglutition (phase d'anticipation, phase orale, phase pharyngée, phase œsophagienne). Ils provoquent l'entrée d'un flux de liquides et/ou d'aliments dans les voies respiratoires. C'est ce que l'on appelle le phénomène de « fausse route » (115).

Cette dysphagie peut avoir de nombreuses étiologies chez les patients SEP : une réduction de la mobilité de la langue, une faiblesse des muscles du voile du palais, de la bouche et des masticateurs, une mauvaise position du corps, une réduction de la sensibilité, une altération du goût et de l'odorat entraînant une perception gustative erronée des aliments (texture et saveur) (115).

Ces troubles peuvent apparaître à n'importe quelle phase de la maladie et sont identifiés chez 51 % des patients en phase d'état (107). Ces dysphagies causent principalement deux problèmes chez les sujets SEP :

- ➔ L'accumulation des « fausses routes » provoque la survenue d'infections pulmonaires à répétition, nommées « pneumopathies d'inhalation ». Elles constituent un facteur de risque indirect, d'aggravation du handicap neurologique chez les patients.
- ➔ La persistance de ces troubles peut aboutir chez certains patients, au déclenchement d'une appréhension vis-à-vis de la nourriture. La peur de la « fausse route » et des conséquences qui en découlent, fait craindre chaque moment de repas, ce qui peut aboutir parfois à une sous-alimentation du patient. Cette dénutrition peut déboucher, à terme, sur une diminution de la masse musculaire du sujet, entraînant une détérioration encore plus rapide des capacités motrices et donc une progression du handicap moteur (115).

La prise en compte de ces troubles de la déglutition ne doit donc pas être sous-représentée, car ils sont la cause d'une détérioration majeure de la qualité de vie des patients atteints de SEP.

5.3.2.5 Troubles Cognitifs

Selon la HAS, un trouble cognitif se définit comme « une réduction acquise, significative et évolutive des capacités dans un ou plusieurs domaines cognitifs ».

Ces altérations cognitives sont fréquemment rencontrées chez les patients atteints de SEP. En effet, selon une étude datant de 2008, ils sont objectivés chez 40 à 70 % des patients, tout stade pathologique confondu (116). Ces troubles se traduisent principalement par un ralentissement de la vitesse de transmission de l'information (VTI), une réduction de l'attention, de la mémoire à court terme (notamment la mémoire de travail) et des capacités visio-spatiales. On note également une altération de la conceptualisation, du concept d'abstraction et de la fluence verbale (106). Ces troubles peuvent apparaître à un stade précoce de la maladie mais ils restent, en général, limités à une fonction. Ils deviennent plus prépondérants et étendus lorsque la SEP

a pris une forme plus avancée (phase d'état). La fréquence et la sévérité de ces troubles est dépendante de l'extension des lésions neurologiques et donc du phénotype de SEP. En effet, Huijbregts *et al* ont constaté que les patients atteints d'une SEP-SP subissent des troubles cognitifs plus sévères et plus fréquents, que les patients SEP-RR. De la même manière, les patients SEP-PP subissent également des troubles cognitifs avec une plus grande virulence et fréquence que les patients SEP-RR (117).

Ces atteintes cognitives sont à l'origine d'une détérioration significative de la qualité de vie du patient. Les activités professionnelles et familiales, voir même l'autonomie du sujet peuvent être fortement impactées par ces troubles. Ceci doit rappeler l'importance de la détection et de la prise en charge précoce de ces atteintes, afin d'en limiter les conséquences néfastes sur l'ensemble des activités essentielles au bien-être des patients atteints de sclérose en plaque.

5.3.2.6 Troubles Dépressifs et Anxieux

Des altérations du psychisme sont fréquemment rencontrées chez les patients atteints de SEP. Tout comme les précédents troubles évoqués, ils sont à l'origine d'une détérioration majeur de la qualité de vie des sujets atteints. De ce fait, il est absolument nécessaire de les détecter, les évaluer et les prendre en charge le plus tôt possible. A l'heure actuelle, il est impossible d'établir avec certitude l'étiologie initiale causant l'apparition de ces troubles. Les scientifiques ne savent toujours pas si la SEP est la cause primaire du déclenchement de ces troubles, ou s'ils apparaissent secondairement à une réaction psychologique causée par de multiples facteurs (diagnostic de la SEP, appréhension du handicap, troubles cognitifs, vesico-sphinctériens, douleurs, fatigue...). Les troubles psychiques principalement décrits chez les patients atteints de SEP sont : la dépression et l'anxiété.

La Dépression

Dans la SEP, la prévalence de la dépression est estimée à 50 %. Son incidence annuelle est, quant à elle, estimée à 20 % versus 8.9 % chez la population non atteinte (118). La dépression est donc un trouble qui apparaît plus fréquemment chez les patients atteints de SEP. Un groupe de travail nommé le « Goldman consensus group » a également mis en évidence le fait que la dépression a une fréquence d'apparition dans la SEP, qui est bien plus élevée que dans les maladies chroniques et les autres pathologies neurologiques (119).

Le diagnostic de ce trouble est réalisé grâce à une échelle d'évaluation dénommée DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Dans la sclérose en plaque, la dépression s'exprime cliniquement de façon classique. De manière générale, le patient exprime une tristesse, une perte de motivation, un ébranlement affectif, une mise en retrait. Néanmoins, cette dépression ne prend qu'une forme légère à modérée chez la plupart des patients SEP. En effet, rares sont les cas de patients SEP sujets à un fort épisode dépressif. Il est difficile d'identifier clairement les facteurs de risque déterminants dans le déclenchement de cette affection mentale, néanmoins de fortes suspicions sont portées sur certains cofacteurs qui sont souvent retrouvés chez ces mêmes patients. Parmi tous ces éléments, on citera notamment : le stress, la fatigue, les poussées, les stratégies d'évitements.

Paradoxalement, une méta-analyse récente a analysé une quinzaine d'études portant sur le lien entre dépression et niveau de handicap chez les patients SEP. Il est apparu de façon unanime qu'il n'y avait aucune corrélation tangible entre sévérité du handicap et dépression dans le cadre de la SEP (120).

Pour terminer, il est important de noter, qu'à l'heure actuelle, aucune corrélation significative n'a pu être établie entre dépression et charge lésionnelle, chez un patient atteint de SEP.

L'Anxiété

En préambule, l'anxiété se définit comme « une émotion souvent ressentie comme désagréable qui correspond à l'attente plus ou moins consciente d'un danger ou d'un problème à venir ». Chez la plupart des gens, cette émotion est un phénomène courant, parfaitement banal et bénin. Néanmoins, chez certaines personnes, ce sentiment peut être surexprimé et devenir pathologique : on parlera alors de « troubles anxieux » (121).

Dans la SEP, les troubles anxieux sont l'objet d'un très faible nombre d'études. Ils sont donc probablement sous-estimés dans cette population. Compte tenu des données actuelles, la prévalence de l'anxiété est estimée à environ 36 % chez les patients atteints de SEP. Cette estimation est quasiment trois fois plus élevée que chez les sujets non atteints. Dans cette même étude, Korostil *et al.* ont détaillé les prévalences de plusieurs types de troubles anxieux chez la population SEP (cohorte de 140 patients) *versus* la population générale. Ils trouvent notamment que les troubles paniques (10 % *vs* 3.5 %), obsessionnels compulsifs (8.6 % *vs* 2.5 %) et l'anxiété généralisée (18.6 % *vs* 5.1 %) sont trois fois plus surexprimés chez les patients SEP par rapport au groupe témoin. Ils notent également que les principaux sujets à risque d'anxiété

sont des sujets de sexe féminin ayant des antécédents de dépression. Toutefois, il n'apparaît pas de corrélation statistique entre anxiété, âge, statut professionnel, préexistence d'atteintes cognitives, ancienneté de la maladie, score de handicap (122).

Le retour de nombreux patients évoque le fait que, pour la plupart, ce sentiment d'anxiété prend racine lors de l'annonce du diagnostic. Il s'agit d'un symptôme invalidant qui va souvent de pair avec la dépression. Leur synergie favorise l'apparition d'idées suicidaires. Il est donc primordial d'identifier précocement ces symptômes afin prendre en charge le plus rapidement possible les patients qui peuvent y être sujets.

5.3.2.7 Troubles de la Communication

Les patients SEP voient leur fonctions communicationnelles fluctuer selon plusieurs paramètres (périodes de poussées, fatigue stade évolutif de la pathologie). Ces troubles de la communication sont l'expression d'une dysarthrie. Cette anomalie se définit comme « un trouble du langage transitoire affectant l'initiation, le contrôle ou la conduction du langage ». Cette lésion est retrouvée chez 40 à 50 % des patients atteints de SEP (123). Elle s'exprime par une altération du volume phonique et une perturbation de la capacité d'accentuation (dysprosodie).

Le lien de causalité entre SEP et les divers troubles communicatifs est, pour l'instant, inconnu. La seule certitude que nous avons, est la surexpression de ces troubles chez les patients atteints de SEP. Néanmoins, nous souffrons d'un déficit d'études sur ce sujet, ce qui nous empêche, pour le moment, d'identifier les éléments qui expliquent cet état de fait.

	<i>Phase initiale (%)</i>	<i>Phase d'état (%)</i>
<i>Atteinte pyramidale</i>	20	80 à 90
<i>Atteinte cérébelleuse</i>	10	70
<i>Atteinte sensitive</i>	20	70
<i>Troubles visuels</i>	20 à 25	50
<i>Dysarthrie</i>		40 à 50
<i>Trouble cognitifs</i>		40 à 70
<i>Troubles de la mémoire</i>		40 à 70
<i>Troubles urinaires</i>	2 à 34	50 à 80
<i>Troubles du transit</i>		50
<i>Troubles sexuels</i>		26 à 75
<i>Fatigue</i>		50 à 75
<i>Troubles dépressifs</i>		50
<i>Troubles Anxieux</i>		36

Tableau 3 : Prévalence des différents troubles décrits chez les patients atteints de SEP (109)

6 Diagnostic de la SEP

La sclérose en plaque est une maladie neurologique qui s'exprime de manière très hétérogène en fonction des individus touchés. La variabilité inter-individuelle des expressions cliniques, associée à l'absence de marqueurs pathognomoniques de cette maladie ont, pendant longtemps, été un obstacle majeur à la formalisation du diagnostic. A l'heure actuelle, aucun test clinique ou paraclinique ne permet d'affirmer, à lui seul, le diagnostic de SEP. Ce diagnostic probabiliste repose sur le regroupement d'un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. Pour que le diagnostic soit posé, le praticien doit s'assurer que l'ensemble de ces arguments répond à 4 principes cardinaux :

- **Une dissémination spatiale** des lésions (**DIS**) : mise en évidence clinique et/ou radiologique (IRM) d'au moins 2 lésions localisées dans 2 zones distinctes du SNC.
- **Une dissémination temporelle** des lésions (**DIT**) : mise en évidence clinique et/ou radiologique (IRM) d'au moins deux événements neurologiques distincts, séparés d'une durée minimale de 1 mois.
- Présence d'un **phénomène inflammatoire** dans le SNC : mise en évidence par analyse du LCR, et/ou prise de gadolinium sur l'IRM.
- Exclusion de toute autre pathologie pouvant expliquer ces symptômes.

L'ensemble de ces éléments ont permis l'élaboration de critères diagnostiques permettant d'objectiver ou non, le diagnostic de SEP. Actuellement, les critères dits de *McDonald*, établis en 2005, puis révisés en 2017, font consensus dans la communauté médicale. Ils ont notamment l'avantage de pouvoir permettre un diagnostic précoce de la maladie. Prochainement, nous reviendrons plus en détails sur les tenants et aboutissants de ces critères diagnostiques (20).

6.1 Critères cliniques (EDSS)

C'est au cours de la période d'initiation de la maladie, que le diagnostic de SEP est le plus difficile à poser. En effet, ce stade initial se compose, la plupart du temps, d'un faible nombre de symptômes, d'intensité faible à modérée et qui sont généralement non spécifiques de la pathologie. De ce fait, il est absolument nécessaire de réaliser une anamnèse clinique globale du patient dès lors que la moindre suspicion de SEP semble émerger. L'interrogatoire du patient est la clé de voute du processus de diagnostic clinique. Il est primordial de relever le moindre signe, symptôme évocateur d'un événement neurologique passé ou en cours.

Nous ne reviendrons pas sur l'ensemble des troubles (et symptômes associés) qui peuvent être détectés chez un patient SEP (*cf partie 5.3*). Pour que le diagnostic clinique soit fiable, il est nécessaire que l'ensemble des signes et symptômes observés chez le patient, respecte les principaux cardinaux précédemment évoqués. En effet, il est indispensable que la somme de ces troubles traduise une dissémination spatiale et temporelle des lésions de SEP suspectées. L'examen neurologique a donc pour objectif primaire de mettre en évidence une atteinte du SNC s'exprimant sous la forme de signes cliniques évocateurs d'une atteinte de la substance blanche (troubles moteurs, oculaires ou sensitifs) (60).

Afin d'améliorer l'exhaustivité de l'examen neurologique, certains outils ont été mis en place. Le plus connu est l'échelle de Kurtzke, plus communément appelé l'EDSS (Expanded Disability Status Scale).

Si initialement, cette échelle clinique a été élaborée pour son usage en recherche expérimentale, son utilisation s'est généralisée chez les praticiens neurologues, jusqu'à être désormais considérée comme le gold standard des outils d'évaluation du statut clinique des patients suspectés ou souffrants de SEP. Cet outil permet dans un premier temps, d'évaluer l'état clinique du patient, afin d'aider à poser ou non, le diagnostic de SEP. Et dans un second temps, l'EDSS permet de visualiser l'évolution du handicap au cours du temps, chez les patients SEP, ce qui représente une aide primordiale à l'ajustement de la prise en charge thérapeutique (20).

L'EDSS permet de quantifier objectivement le déficit neurologique du patient à l'instant T. Pour obtenir son score, il faut dans un premier temps réaliser un examen neurologique standardisé portant sur l'observation de huit paramètres cliniques précis (Annexe 1) (124) :

- 4 paramètres dits « majeurs » : fonction pyramidale, sensitive, cérébelleuse et fonction du tronc cérébral
- 4 paramètres dits « mineurs » : fonction vesico-sphinctérienne, visuelle, mentale et digestive

Chaque paramètre va se voir attribué un score, reflet d'un degré de sévérité croissant (allant de 0 à 6 ou 7).

Une fois que le score de chaque paramètre est obtenu, le calcul du score final de l'EDSS va pouvoir avoir lieu. Il va se situer sur une échelle à 20 niveaux. Sa cotation est attribuée sur une plage de score allant de 0 (examen neurologique normal) à 10 (décès lié à la SEP), avec des intervalles d'un demi-point (1,5 - 2 - 2,5 - 3...) (Annexe 2) (124).

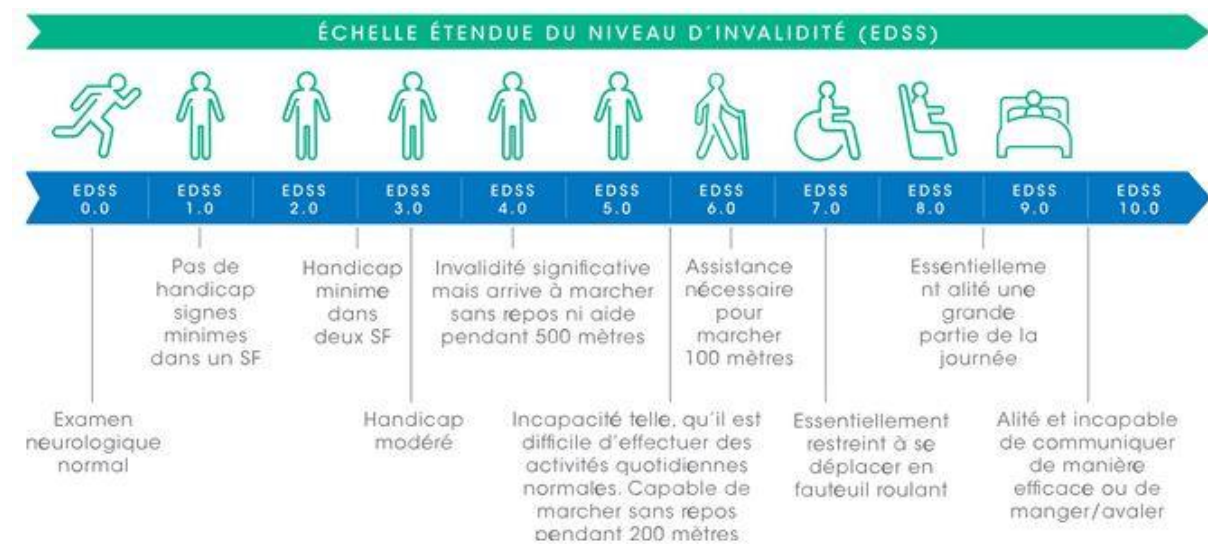


Figure 11 : Echelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) (125)

Bien que l'échelle de Kurtzke (EDSS) se soit, au fil du temps, imposée comme l'échelle de référence dans ce domaine, elle n'échappe pas à quelques critiques. En effet, pour certains, sa précision reste perfectible (elle n'est pas précise quant à la fonction neurologique altérée). Sa capacité à refléter l'évolution de la SEP est fluctuante en fonction des cas. Enfin, elle fait fi de certains paramètres importants (fatigue, douleurs, troubles émotionnels et psychologiques...) dans ses critères de notations. Néanmoins, elle reste à ce jour, un élément indispensable au diagnostic et au suivi des patients atteints de SEP.

Après avoir décrit les différents critères cliniques indispensables au diagnostic de la SEP, nous allons voir dans le prochain chapitre, un des éléments déterminants du diagnostic : l'IRM cérébro-spinal.

6.2 IRM cérébro-spinal (élément déterminant du diagnostic)

L'IRM (Imagerie par Résonnance Magnétique) est unanimement considérée comme l'examen paraclinique de référence dans la réalisation d'un diagnostic différentiel de la SEP. Cet examen permet de détecter une inflammation du SNC par la mise en évidence de plaques de démyélinisation mono ou multifocales dans la substance blanche. L'IRM permet donc de localiser et déterminer la nature des lésions cérébrales à l'origine des divers symptômes cliniques du patient SEP. La nature de ces lésions sera déterminée par la taille, la morphologie, la localisation, et l'intensité du signal qu'elles vont émettre à l'IRM. Dans le cadre de la SEP, les deux zones anatomiques qui seront étudiées sont l'encéphale et la moelle osseuse, ce qui explique la désignation d'IRM « cérébro-spinale ». A noter que les lésions qui sont observées à l'IRM ne sont jamais spécifiques d'une SEP ; elles nécessitent d'être toujours remises en perspective du contexte clinique du patient pour être correctement interprétées (20).

Il existe plusieurs types de séquences et d'images IRM. On les discrimine en 2 catégories :

- Séquence pondérée en T1 : dans cette technique de lecture, le LCR apparaît en couleur noire, et la substance blanche s'affiche avec une couleur plus claire que la substance grise. La séquence obtenue est dite « anatomique » : les lésions cérébrales (et notamment de SEP) vont apparaître sous la forme d'un **hyposignal** (tache sombre sur l'image IRM). Ces lésions en hyposignal traduisent de la présence de plaque anciennes dans la SEP. A contrario, cette technique de lecture peut également servir à mettre en évidence une fixation anormale de produit de contraste (le Gadolinium dans la SEP) qui se traduit par une coloration blanche (**hypersignal**) très intense, caractéristique d'une lésion de SEP. En effet, en temps normal le Gadolinium ne pénètre pas dans le SNC car il est bloqué par la BHE. Or, dans la SEP, la BHE est altérée. De ce fait, le gadolinium s'infiltre et se fixe sur les plaques actives récentes. Ainsi, l'injection de ce produit de contraste permet de mettre en exergue la présence de plaques récentes (datant de moins de 2 mois) en T1.

Séquence pondérée en T2 : dans cette technique de lecture, le contraste est inversé par rapport au T1 : le LCR est blanc, et la substance blanche devient plus sombre que la substance grise. La séquence obtenue est dite « anti-anatomique ». En effet, dans cette technique, les plaques apparaissent en **hypersignaux** (taches blanches), ce qui rend cette séquence plus sensible à la détection des plaques, que le signal pondérée par T1. De par sa sensibilité accrue, cette technique sera prioritaire dans la détection des lésions de SEP (126).

Les lésions de SEP sont généralement multiples et touchent asymétriquement les 2 hémisphères. En T2, l'IRM révèle des hypersignaux de forme ovoïde, de taille > 3mm, disséminés de part et d'autre dans la substance blanche. Dans le cerveau, ces signaux sont principalement retrouvés dans les zones périventriculaires, infratentorielle et juxta corticale. Leur disposition est majoritairement perpendiculaire à l'axe des ventricules. Dans l'IRM médullaire, leur localisation est surtout remarquée au niveau de l'étage cervico-dorsal (20).

Afin de pouvoir poser le diagnostic de SEP, il est nécessaire que l'ensemble de lésions observées, respectent les principes de dissémination spatiale et temporelle. Barkhof, en 1997, a établi une liste de critères permettant d'affirmer la présence d'une dissémination spatiale des lésions observées à l'IRM. A l'heure d'aujourd'hui, les critères Barkhof sont toujours d'actualité et font partie des éléments diagnostics essentiels, retenus dans les critères diagnostics de McDonald (gold standard dans le diagnostic de SEP).

Selon Barkhof, la **dissémination spatiale** est confirmée si 3 des 4 critères suivant sont observés (127) :

- 1 lésion prenant le gadolinium ou 9 lésions hyperintenses en T2
- Au moins 4 lésions périventriculaires
- Au moins 1 lésion infratentorielle
- Au moins 1 lésion juxta corticale

Plus récemment (2010), cette classification a été simplifiée. La **dissémination spatiale** est retenue si on détecte une lésion en hypersignal T2 dans au moins 2 des 4 localisations suivantes : juxta corticale, périventriculaire, sous-tentorielle et médullaire.

En ce qui concerne la **dissémination temporelle**, elle peut être objectivée, si on observe l'apparition d'une nouvelle lésion T2 et/ou lésion prenant le gadolinium lors d'une IRM de suivi, quel que soit le moment de l'IRM initiale. Cette dissémination temporelle peut également être retenue si on détecte, à n'importe quel moment, la présence simultanée de lésions asymptomatiques réhaussées ou non par le gadolinium (128).

A partir du moment où l'ensemble des lésions observées respecte ces critères, le diagnostic de SEP peut être envisagé.

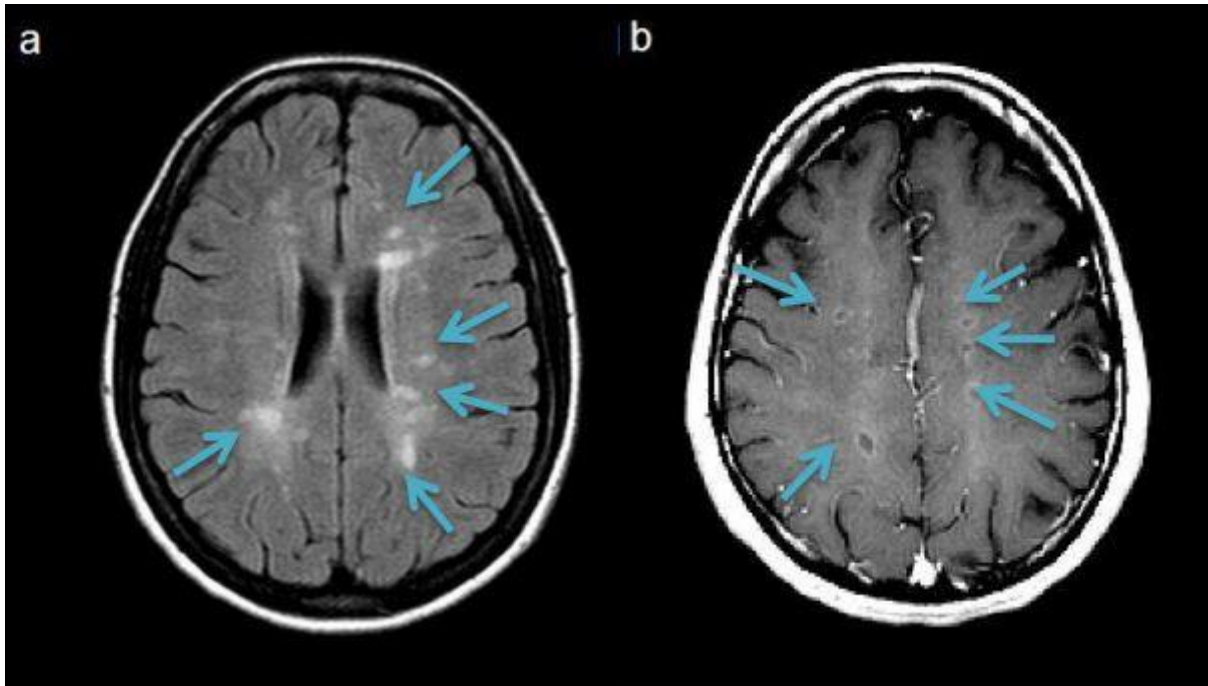


Figure 12 : IRM cérébrale avec hypersignaux pondérés en T2 (129)

Les flèches bleues représentent les lésions de SEP révélées par hypersignaux T2.

Figure 13 : IRM cérébrale avec lésions prenant le Gadolinium en T1 (129)

Les flèches bleues représentent les lésions de SEP prenant le gadolinium en T1



Figure 14 : IRM médullaire avec signal pondéré en T2 (hypersignal intramédullaire entre C3 et C4) (129)

6.3 Examens Complémentaires

6.3.1 Examen du LCR (Liquide Céphalo-rachidien)

L'analyse du LCR est un examen non systématique, mais fortement recommandé dans le cadre de l'objectivation d'un diagnostic de SEP, lorsque le tableau clinique est non évocateur et/ou que les critères IRM ne sont pas remplis. Or, la plupart des centres européens spécialisés recommandent d'effectuer cette analyse lors du bilan diagnostique de SEP (54). Les résultats obtenus lors de cet examen sont d'ailleurs intégrés dans les critères diagnostics de McDonald.

L'objectif de cette analyse est de démontrer la présence d'une réaction inflammatoire localisée dans le SNC. Ce phénomène s'exprime notamment par la production intrathécale (localisée dans le LCR) d'immunoglobulines spécifiques, et absentes du sérum. Les trois principaux paramètres biologiques qui vont être observés chez un patient atteint de SEP sont les suivants (130) :

- Visualisation par focalisation isoélectrique, de la présence de **bandes oligoclonales (BOC) d'IgG** dans le LCR du patient.
 - Test sensible à 95 % chez les patients SEP, mais non spécifique de la SEP (retrouvés également dans d'autres maladies telles que le syndrome paranéoplasique, la neurosyphilis...). Élément retenu dans les critères diagnostics de McDonald.
- Augmentation de **l'index IgG** dans le LCR, lors de l'analyse quantitative des concentrations d'immunoglobulines et d'albumine situées dans le LCR *versus* le sérum.
 - Cette constatation biologique traduit une certaine perméabilité/rupture de la BHE, associée à une synthèse intrathécale d'IgG. Cet argument fait également partie des critères McDonald.
- Présence d'une réaction lymphocytaire ($> 4/\text{mm}^3$), qui est objectivée chez environ 50 % des patients SEP, mais qui ne dépasse quasiment jamais $35/\text{mm}^3$.
 - Ce résultat objective, quant à lui, la présence d'une réaction inflammatoire dans le SNC. Cet élément n'est pas inclus dans les critères de McDonalds.

L'ensemble de ces paramètres biologiques ne peuvent à eux seuls, permettre de poser le diagnostic de SEP car ils sont non spécifiques de la maladie. Néanmoins, ils permettent, en coopération avec l'examen neurologique et l'IRM, de confirmer ou infirmer le diagnostic formel de cette pathologie.

6.3.2 Biomarqueurs plasmatiques : une innovation diagnostic ?

A l'heure actuelle, malgré les nombreux efforts et moyens employés dans la recherche de biomarqueurs plasmatiques qui seraient prédictifs du diagnostic de SEP, aucun d'entre eux n'a pas réussi à démontrer objectivement son efficacité dans cette indication. Cependant, à la suite de plusieurs travaux de recherche récents, leurs rôles semblent être remis sur le devant de la scène médicale. En effet, il semblerait que la concentration de certains biomarqueurs dans le sérum des patients atteints de SEP, permettrait de discriminer les différents phénotypes de SEP en présence chez l'ensemble de ces patients.

Parmi toutes ces études, on citera notamment l'étude de Tejera-Alhambra *et al.* menée en 2015. Dans ce travail, les chercheurs ont analysé la concentration d'une trentaine de biomarqueurs (cytokines, chimiokines et facteurs de croissance) présents dans la circulation de 129 patients atteints de SEP, présentant différentes formes cliniques (récurrente-rémittente, secondaire progressive et primaire progressive) *versus* une cohorte témoin composée de 53 patients sains. Les résultats obtenus démontrent que les différentes formes de SEP sont associées à des profils de concentrations en biomarqueurs plasmatiques bien distincts (Figure 15) (131).

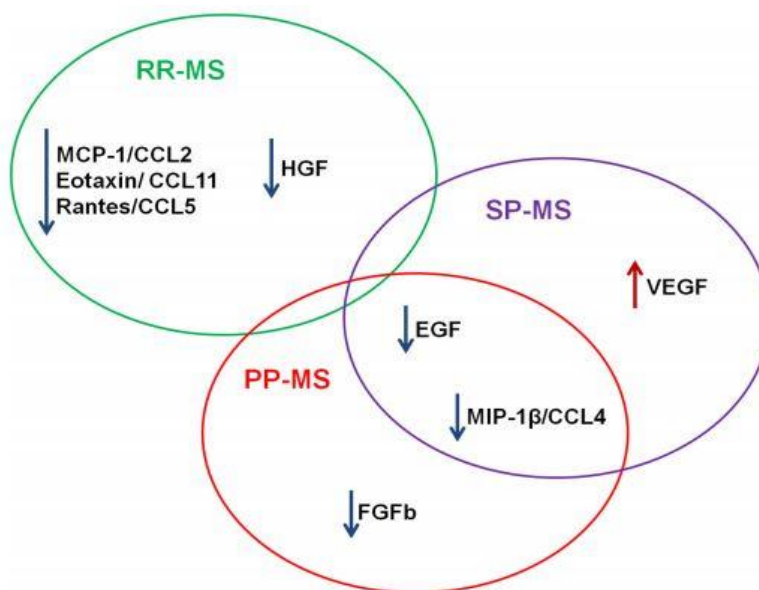


Figure 15 : Profils de biomarqueurs plasmatiques caractéristiques des différentes formes de SEP (131)

RR-MS = SEP-RR

SP-MS = SEP-SP

PP-MS = SEP-PP

Les flèches orientées vers le bas signifient une **diminution** de la concentration des marqueurs désignés chez les patients atteints par la forme de SEP en question versus le groupe témoin.

A l'inverse, les flèches orientées vers le haut signifient une **augmentation** de ces mêmes concentrations.

Ces travaux nécessitent bien évidemment d'être confirmés par d'autres études afin d'appuyer la significativité de ces éléments. Néanmoins, leurs résultats laissent entrevoir un espoir dans la capacité à pouvoir diagnostiquer efficacement et précocement les différentes formes de SEP. Tout cela aboutissant, à terme, à un ciblage thérapeutique plus efficient et donc une amélioration significative de la prise en charge des patients.

6.4 Critères MacDonalds

Depuis leur création en 2001 (132) et leurs nombreuses révisions successives en 2005, 2010 et 2017, les critères diagnostics de McDonald ont su s'imposer comme le gold standard des critères diagnostic dans le cadre de la sclérose en plaque. Ils réunissent un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques (IRM) permettant aux praticiens de poser un diagnostic fiable de SEP. Les diverses révisions consécutives ont permis d'affiner la sensibilité et la spécificité du diagnostic, aboutissant à une dernière version (en 2017) très probante (sensibilité de 72 % et spécificité de 88 %) (133).

L'ensemble des critères permettant d'affirmer le diagnostic de SEP sont clairement définis dans l'édition 2010 des critères McDonald (Figure 16) (134).

La dernière révision en 2017 a permis de préciser que chez les patients souffrant d'un SCI typique, où la dissémination spatiale est confirmée (au niveau clinique ou radiologique (IRM)), la détection de BOC d'IgG au niveau du LCR permet d'affirmer le diagnostic de SEP.

Pour conclure, suite à ces nombreux travaux, plusieurs algorithmes décisionnels ont été conçus afin de faciliter le travail diagnostic des médecins dans leurs pratiques quotidiennes. Parmi nombre d'entre eux, nous citerons notamment ceux réalisés par Moreau *et al.* qui s'illustrent par leur grande clarté et simplicité d'utilisation (Annexe 3 & 4) (133).

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 (périventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire
1 poussée avec des signes cliniques objectifs de ≥ 2 lésions	La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non 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 (périventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle*, médullaire*) - ou si le patient présente une poussée dans un autre territoire La dissémination dans le temps pourra être retenue si : - l'IRM montre la présence simultanée de lésions asymptomatiques dont certaines sont rehaussées par le gadolinium et d'autres non 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 (périventriculaire, juxtacorticale, sous-tentorielle)) - mise en évidence d'une dissémination spatiale au niveau médullaire (≥ 2 lésions T2 médullaires) - Mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (présence d'une augmentation de l'index IgG et/ou de bandes oligoclonales)
*si le patient présente une symptomatologie médullaire ou du tronc cérébral, la(les) lésion(s) symptomatique(s) n'est (ne sont) pas prise(s) en compte dans ce calcul	

Figure 16 : Critères McDonald dans le diagnostic de SEP (révision de 2010) (133)

PARTIE 2 : LA PRISE EN CHARGE GLOBALE DE LA SEP

1 Traitements spécifiques de la SEP

Depuis environ une vingtaine d'années, la prise en charge de la SEP a évolué radicalement. Cette évolution résulte notamment de l'avènement d'une réelle multidisciplinarité dans la prise en charge des patients. Par ailleurs, les progrès effectués en immunologie et en imagerie ont permis de mieux comprendre et appréhender la maladie et ses différentes évolutions. Tout cela aboutissant à l'arrivée progressive de nouveaux traitements de fond qui ont permis une action plus efficace et plus ciblée dans la prise en charge de cette pathologie.

La prise en charge de la SEP repose sur 3 grands objectifs thérapeutiques : limiter le nombre de poussées, retarder l'apparition et/ou l'aggravation du handicap et enfin, améliorer la qualité de vie, le confort du patient.

Pour cela, nous avons à disposition, un arsenal thérapeutique divisé en 3 catégories : les traitements des poussées, les traitements de fond et les traitements symptomatiques.

Il est important de noter qu'à ce jour, il n'existe pas de traitement curatif pour cette maladie.

Nous allons aborder successivement l'ensemble des molécules qui composent ces 3 catégories de traitements.

1.1 Traitements de poussées inflammatoires

1.1.1 Les corticoïdes

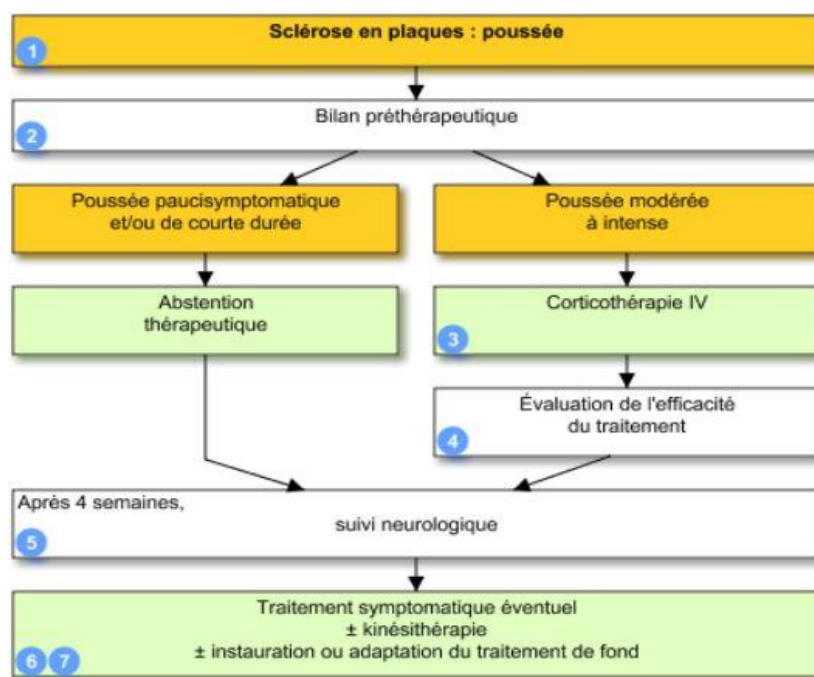


Figure 17 : Prise en charge des poussées de SEP (arbre décisionnel) (135)

Pour rappel, une poussée se définit par le déclenchement ou l'aggravation de symptômes neurologiques et/ou douleurs, qui s'expriment pendant une durée minimale de 24h et qui survient au moins 1 mois après la précédente poussée. Toutes les poussées ne sont pas nécessairement éligibles à un traitement. En effet, les poussées d'intensité faible et de courte durée ne nécessitent pas de traitement, car elles disparaissent très rapidement et leurs conséquences cliniques sont, la plupart du temps, réversibles. Les poussées modérées à intenses ont, quant à elles, des conséquences cliniques plus durables et plus néfastes pour les patients. De ce fait, elles seront sujettes à une prise en charge thérapeutique spécifique (Figure 17) (135).

Les corticoïdes constituent la thérapeutique de référence dans le traitement des poussées de SEP. Plus précisément, c'est la méthylprednisolone qui sera la spécialité choisie. Cette molécule appartient à la famille des glucocorticoïdes de synthèse (dérivé de la cortisone naturelle). Il s'agit d'un anti-inflammatoire stéroïdien d'action rapide et puissante. A forte dose, ce traitement permet de diminuer efficacement le phénomène inflammatoire aiguë, observé au cours d'une poussée de SEP. Cet effet est la résultante d'une cascade d'événements biochimiques entraînant une UP-régulation des facteurs anti-inflammatoires et à *contrario*, une DOWN-régulation des facteurs pro-inflammatoires à l'échelle de l'organisme. C'est pour cela que cette famille de molécule est également utilisée dans le traitement d'autres pathologies auto-immunes tels que la *polyarthrite rhumatoïde*, le *purpura thrombopénique*... (60).

La molécule sera administrée classiquement par voie intraveineuse directe, à raison de 1g/jour en *bolus*, pendant une durée effective de 3 à 5 jours (J1-J2-J3 ou J1-J3-J5). En cas d'allergie à la substance, un relais par de la bétaméthasone (molécule de la même famille) pourra être envisagé. A cette posologie, la méthylprednisolone diminue l'intensité et la durée des poussées. Ainsi, elle réduit l'apparition et la persistance de lésions cérébrales qui sont à l'origine du handicap des patients SEP. En revanche, les corticoïdes ne doivent pas être utilisés en prévention des poussées car ils n'ont démontré aucun résultat significatif dans cette indication (135).

Dernièrement, l'étude COPOUSEP a voulu vérifier si l'utilisation d'une corticothérapie par voie orale pouvait être une alternative crédible à la voie IV. Basée sur une cohorte de 200 patients présentant une poussée depuis moins de 15 jours, ce travail a confirmé l'hypothèse initiale : la méthylprednisolone *per os*, à une posologie de 1g/jour sur une durée de 3 jours, a montré une efficacité identique à la forme IV (posologie identique) sur l'ensemble des paramètres étudiés (la récupération et les récurrences sur une période de 6 mois).

La tolérance semble être également très proche entre les 2 formes, à l'exception d'une légère hausse du risque d'insomnies constaté sur la forme orale (136).

Actuellement, la forme IV est la seule ayant une indication formelle pour le traitement des poussées de SEP, la forme orale n'étant toujours pas officiellement reconnue. Néanmoins compte tenu des avantages offerts par la forme *per os* (facilité de prise, traitement non invasif, prise en charge bien moins onéreuse...), il serait intéressant que d'autres études viennent compléter cette analyse afin de confirmer ou infirmer définitivement cette constatation.

Les premiers effets de cette thérapeutique sont ressentis dans les 8 à 10 jours suivants la première prise. Cependant, le rétablissement peut prendre plusieurs semaines. La prescription est réservée aux médecins hospitaliers. L'injection est majoritairement effectuée dans une structure hospitalière, mais elle peut, le cas échéant, être pratiquée à domicile sous l'égide d'un prestataire de santé agréé et d'une infirmière spécialisée.

De par sa courte durée, le traitement par glucocorticoïde de synthèse provoque relativement peu d'effets indésirables. Les principaux effets iatrogènes qui sont documentés, sont bénins (goût métallique au niveau buccal, rougeur du visage, effet stimulant entraînant parfois des troubles de l'endormissement et du sommeil...). Une attention toute particulière devra être portée chez des patients souffrant de diabète, car cette corticothérapie peut déstabiliser l'équilibre glycémique (action diabéto-gène). De ce fait, il faudra inciter le patient à surveiller attentivement sa glycémie pendant les quelques jours suivant l'injection de corticoïdes, afin d'éviter la survenue d'un épisode hyperglycémique. Enfin, avant d'initier tout traitement par corticoïdes, il est absolument nécessaire de s'assurer que le patient ne présente aucun foyer infectieux actif (viral, bactérien, mycosique...), car l'action immunosuppressive des corticoïdes peut entraîner une aggravation majeure de l'infection. Par conséquent, la recherche de ces germes doit être systématique lors du bilan pré-thérapeutique (60).

1.1.2 L'échange plasmatique (Plasmaphérèse)

Le traitement par plasmaphérèse n'est utilisé qu'en cas d'échec de la corticothérapie ou persistance de séquelles après la poussée. Cette thérapeutique a un objectif simple : débarrasser le plasma des principaux éléments inflammatoires nocifs pour la myéline. Le principe consiste à substituer une abondante quantité de plasma par un produit de substitution : de l'albumine à 4 %. Cette substitution s'effectue par le biais d'un séparateur de cellules et par la mise en place d'un double abord veineux sur le patient (Figure 18) (137).

Les séances ont une durée générale de trois heures. Elles peuvent être répétées jusqu'à cinq à six fois avec un intervalle d'un jour sur deux, à cause de la fatigue importante qu'elle peut provoquer chez le patient. En dehors de cela, cette thérapeutique est plutôt bien tolérée par les patients, peu d'effets secondaires sont décrits. La principale difficulté est d'obtenir un abord veineux de qualité satisfaisante (138).

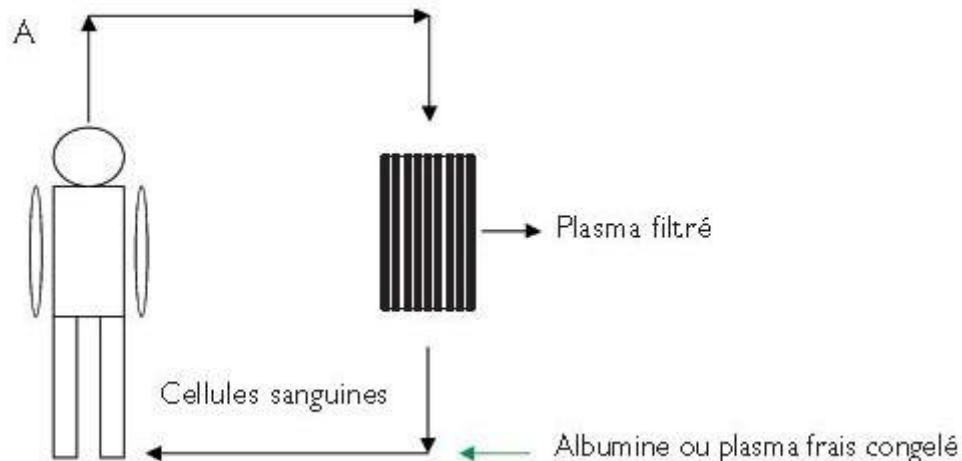


Figure 18 : Schéma de fonctionnement de la Plasmaphérèse (137)



Figure 19 : Photo d'un appareil de plasmaphérèse (137)

1.2 Traitements de Fonds

Constatant l'absence de traitement curatif contre la SEP, la recherche médicale mondiale a employé des moyens considérables afin de trouver et développer des traitements permettant d'agir concrètement sur la progression de la maladie. C'est à partir des années 90s, que les premiers traitements de fond sont apparus, l'interféron β étant le premier d'entre eux. L'objectif de ces traitements de fond est de diminuer la progression de la maladie. Pour cela, il va être important que ces traitements puissent freiner significativement la fréquence et la sévérité des poussées afin de limiter les séquelles neurologiques et par voie de conséquence, la progression du handicap. Toutes ces thérapeutiques peuvent être classées en deux catégories, définies par leur mode d'action : les **immunomodulateurs** et les **immunosuppresseurs** (54).

1.2.1 Les Immunomodulateurs

Les traitements regroupés sous cette appellation « d'immunomodulateurs » ont été les premiers découverts et représentent actuellement, la ligne thérapeutique la plus utilisée dans le traitement de la SEP. Depuis 1995, ils sont employés en tant que traitement de première intention dans les différents phénotypes de SEP (à l'exception de la SEP-PP). Ils vont agir en modulant la réponse du système immunitaire. De ce fait, ils se distinguent des immunosuppresseurs, car ils ne provoquent pas une déplétion totale des défenses immunitaires du sujet. Par conséquent, cette catégorie de traitements induit un risque infectieux et oncologique plus faible que les traitements immunosuppresseurs, ce qui justifie leur usage en première intention. Parmi ces traitements, on retrouve dans la SEP : les **interférons- β** , **l'acétate de glatiramère** et le **diméthylfumarate**.

1.2.1.1 Interférons β

Les interférons (IFN) sont des glycoprotéines cytokiniques ayant un rôle modulateur des réponses antivirales, et du système immunitaire (immunomodulateur). Dans la SEP, on retrouve principalement la famille des IFN- β , avec notamment : l'IFN- β -1a, l'IFN- β -1b, PegIFN- β -1a. L'ensemble des spécialités, actuellement disponibles, qui exploitent ces différents types d'IFN- β dans la SEP, sont au nombre de 5 (Avonex®, Betaféron®, Rebif®, Extavia®, Plegridy®). Leurs différences biochimiques ne modifient pas leur mécanisme d'action ou leur efficacité clinique, elles n'ont qu'une influence sur leur pharmacocinétique. En effet, leur dose et fréquence d'administration varieront d'une spécialité à l'autre (139).

A l'heure actuelle, le mécanisme d'action de ces IFN- β ne reste que partiellement compris. Ce que nous savons, c'est que l'ensemble de ces spécialités agit de la même manière sur la maladie, et que leurs mécanismes d'action sont multiples (140) :

- Ils modulent la différenciation Th1/Th2 en faveur de la voie Th2 (inhibition de la synthèse de cytokines Th1 pro-inflammatoires et augmentation de la synthèse de cytokines Th2 anti-inflammatoires).
- Ils entraînent une diminution de la perméabilité de la BHE → entraîne une diminution de la quantité de lymphocytes T auto-réactifs dans le SNC.
- Ils inhibent l'action de l'IFN- γ au niveau des cellules microgliales, ce qui, par voie de conséquence, diminue la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-12)
- Ils entraînent une diminution de l'expression du CMH classe II (induite par l'IFN- γ) → inhibition de l'activation lymphocytaire T médiée par la présentation antigénique des CPA.

En ce qui concerne les indications de ces différentes spécialités, elles varient en fonction du type de SEP (60) :

- Dans la **SEP-RR**, les 5 spécialités sont indiquées en première intention, lorsque le patient a présenté au moins 2 poussées au cours des 2 dernières années.
- Dans la **SEP-SP**, le Betaféron® et l'Extavia® sont les seules spécialités à posséder l'indication dès lors que l'on constate chez le patient, des poussées surajoutées.
- Dans le **SCI**, l'Avonex® se rajoute aux 2 spécialités précédentes (Betaféron® et Extavia®). Ces 3 traitements ont l'indication dès lors que le patient présente un seul événement démyélinisant évoquant un risque majeur de développement d'une SEP.

L'ensemble de ces traitements sont commercialisés en forme injectable. L'Avonex® s'administre par voie IM (intra-musculaire), tandis que les autres privilégient la voie SC (sous-cutanée) (54).

Au niveau technico-règlementaire, ces traitements sont considérés à la fois comme des médicaments d'exceptions (nécessitent une ordonnance d'exception à 4 volets) et des médicaments à prescription restreinte. En effet, la primo-prescription est obligatoirement

hospitalière et doit être réalisée par un neurologue. Le renouvellement peut être effectué en ville mais il est encore une fois restreint à un neurologue. Lors de la délivrance en pharmacie d'officine, le patient devra systématiquement présenter la prescription initiale hospitalière (valable 1 an) afin que le pharmacien puisse lui délivrer le(s) traitement(s) (60).

	Betaféron®, Extavia® (IFN-β-1b)	Avonex® (IFN-β-1a)	Rebif® (IFN-β-1a)	Plegridy® (PegIFN-β-1a)
<i>Nature</i>	IFN-β biosynthétisé ayant subi la substitution d'une sérine par une cystéine	IFN-β naturel	IFN-β naturel	IFN-β-1a biosynthétisé sous forme pegylé
<i>Dosage</i>	250 µg (8MUI)	30 µg (6MUI)	22 et 44 µg (6 et 12 MUI)	125 µg
<i>Voie d'administration</i>	Sous-cutanée	Intramusculaire	Sous-cutanée	Sous-cutanée
<i>Fréquence</i>	Tous les 2 jours	1 fois/semaine	3 fois/semaine	Tous les 14 jours

Tableau 4 : Présentation des cinq spécialités d'immunomodulateurs prescrits dans la SEP (60)

(MUI = millions d'unités internationales)

Hormis l'Extavia® qui se conserve à température ambiante, l'ensemble de ces spécialités doivent être conservées au réfrigérateur (température comprise entre 2 et 8°C). Il est fortement conseillé d'instaurer progressivement chacun de ces traitements afin d'éviter la survenue de problème de tolérance.

Concernant l'efficacité de ces traitements, ce sont 3 études de phase III d'une durée de 2 ans (96 à 108 semaines) avec une méthodologie en double aveugle *versus* placebo qui ont permis d'apprécier l'efficacité de ces thérapeutiques dans la SEP-RR. Les résultats obtenus démontrent une réduction d'environ 30 % des poussées, une réduction des lésions actives et un frein sur la progression de l'EDSS (handicap) (Tableau 4) (141-142-143).

	IFN-β-1b	IFN-β-1a	IFN-β-1a
<i>Année de l'étude</i>	1993	1996	1998
<i>Posologie</i>	250 µg tous les 2 jours	30 µg, 1fois/semaine	44 µg, 3 fois/semaine
<i>Voie d'administration</i>	Sous-cutanée	Intramusculaire	Sous-cutanée
<i>Cohorte</i>	372	301	560
<i>Comparateur</i>	Placebo	Placebo	Placebo
<i>EDSS à l'inclusion</i>	0.5-5	1-3.5	0-5
<i>Taux de poussées</i>	-34 %	-32%	-33%
<i>Progression de l'invalidité</i>	NS	-37%	-30%
<i>Lésions réhaussée au Gadolinium</i>	-83%	-42%	-88%
<i>Lésions en T2</i>	-78%	-36%	-78%

Tableau 5 : Résultats des études de phase III évaluant l'efficacité des IFN-β dans la prise en charge des SEP-RR (141-142-143)

(NS = non significatif)

(Progression de l'invalidité = différence des scores d'EDSS obtenu entre le groupe IFN-β et le placebo)

Enfin, les études de comparaison EVIDENCE (Avonex® *versus* Rebif®) et INCOMIN (Betaferon® *versus* Avonex®), n'ont pas pu démontrer qu'une des spécialités était supérieure à l'autre en termes d'efficacité et d'effets indésirables provoqués (20). De ce fait, le choix de telle ou telle spécialité, pour chaque patient, sera guidé par des paramètres comme la voie (SC ou IM), la fréquence d'administration et la possibilité d'utiliser un stylo-injecteur.

En ce qui concerne les effets indésirables rencontrés avec ces diverses thérapeutiques, ils sont généralement d'intensité faible à modérée. On retrouve principalement des **réactions aux sites d'injections**. Afin de diminuer la prépondérance de cet effet, il sera nécessaire d'effectuer une rotation des sites d'injections et de vérifier que la solution a un aspect normal (pas de coloration, ni de particule en suspension). Il est également décrit l'apparition, chez 1 personne sur 10, d'un **syndrome pseudo-grippal** (fièvre, frissons, perte d'appétit, courbatures...) consécutif à l'injection. Cet effet indésirable survient, en général, au début du traitement et peut être atténué par la prise d'antipyrétique (paracétamol). De manière naturelle, ces symptômes disparaissent avec le temps et ne justifient pas l'arrêt du traitement. Par ailleurs, d'autres effets indésirables survenant avec une fréquence moindre, sont décrits : apparition ou majoration de troubles dépressifs, insomnie, lymphopénie, neutropénie, leucopénie, élévation des

transaminases hépatiques, dysfonction thyroïdienne, céphalées, vomissements, nausées, myalgies, raideur musculaire... (60)

De par la possible survenue de ces différents troubles, une surveillance systématique devra être instaurée. Elle comprend notamment des prises de sang régulières avec analyse de la NFS et dosage des transaminases.

Les contre-indications qui justifient un arrêt définitif de ces thérapeutiques sont les suivantes (60) :

- **Hypersensibilité** à l'IFN- β , à l'albumine et/ou aux excipients (urticaire, œdème de Quincke, asthme survenant lors de l'injection...)
- **Etat dépressif**, idées suicidaires
- **Epilepsie** non stabilisée
- **Grossesse / allaitement**

Pour conclure, il est important de préciser que ces IFN- β sont l'objet d'un phénomène de résistance représenté par l'apparition d'anticorps neutralisant nommés « NAB ». En effet, il est décrit dans la littérature, que ces IFN- β peuvent induire la formation de ces NAB au bout de 6 à 18 mois de traitement. Leur présence annihile partiellement ou totalement l'efficacité de ces spécialités, mettant le patient en échec thérapeutique. Il sera donc nécessaire d'effectuer un dosage de ces NAB au bout de 1 an de traitement. Si le test est positif, un deuxième contrôle devra être réalisé 3 mois plus tard. Si le résultat est confirmé, le traitement par IFN- β devra être stoppé et une nouvelle ligne thérapeutique devra être envisagée (144).

1.2.1.2 Acétate de Glatiramère

L'acétate de glatiramère (AG) est un polypeptide dont la composition est régie par la présence de 4 acides aminés (AA) particuliers : l'acide L-glutamique, la L-lysine, la L-alanine et la L-tyrosine. Le mélange de ces 4 AA forme un polypeptide dont la structure est très semblable à celle de la MBP (protéine de surface de la myéline). Cette similarité de structure serait à l'origine du mode d'action de cette thérapeutique. Le mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé, néanmoins ce que nous savons, c'est que la similarité de structure entre l'AG et la MBP, permet à ce médicament de « leurrer » le système immunitaire du patient et de limiter ainsi la flambée auto-immune inflammatoire.

En effet, l'AG va se fixer sur les antigènes de surface du CMH classe II des CPA et va bloquer de manière compétitive, la présentation de la MBP sur ces mêmes CPA, évitant ainsi l'immunisation contre la myéline. Enfin, tout comme les IFN- β , l'AG module la réponse Th1/Th2 en faveur de la voie Th2, permettant ainsi l'induction de cytokines anti-inflammatoires (145).

L'AG est commercialisée sous le nom de spécialité Copaxone®. Son indication est double (60) :

- En première intention dans la **SEP-RR**, notamment afin de réduire la fréquence des poussées de SEP chez des patients pouvant marcher seuls et ayant présenté au moins 2 poussées récurrentes au cours des deux précédentes années.
- Dans le **SCI**, chez des patient ayant présenté un seul événement démyélinisant évoquant un risque majeur de développement d'une SEP.

La Copaxone® est commercialisé sous une forme injectable utilisant la voie sous cutanée. Au niveau technico-réglementaire, tout comme les IFN- β , ce médicament a un double statut « médicament à prescription restreinte aux neurologues » et « médicament d'exception ». Il est donc soumis exactement aux mêmes règles de délivrance que les spécialités précédemment évoquées.

En ce qui concerne la posologie et le mode d'administration de cette molécule, il existe 2 schémas thérapeutiques ayant une AMM dans la SEP (146) :

- Le premier schéma décrit une injection sous-cutanée (stylo préremplie de 20 mg/ml) de **20 mg par jour**.
- Le deuxième schéma décrit quant à lui, une injection sous-cutanée (stylo préremplie de 40mg/ml) de **40 mg, 3 fois par semaine** (avec intervalle de 48h minimum entre chaque injection). *Ce schéma plus récent, comporte l'avantage d'avoir la même efficacité que le premier, mais avec une diminution des complications sous-cutanées.*

La durée totale du traitement sera déterminée par le médecin, selon l'évaluation clinique du patient.

Au niveau des conditions de conservation, la seringue doit être stockée au réfrigérateur (température comprise entre 2 et 8°C). Elle peut être exceptionnellement conservée à température ambiante (15-25°C), mais pendant une durée maximum d'un mois (146).

Concernant l'efficacité de l'AG, une étude pivot de phase III comparable aux études des IFN- β en termes de méthodologie et de durée (étude randomisée en double aveugle *versus* placebo, sur une durée de 2 ans) a permis d'envisager l'effet de cette thérapeutique sur la SEP-RR. Les résultats obtenus mettent en avant la capacité de l'AG à diminuer de 29 % la fréquence des poussées chez des patients atteints de SEP-RR. Néanmoins, ces mêmes résultats n'ont pas pu démontrer d'amélioration sur des paramètres tels que l'EDSS (progression du handicap) ou les lésions visibles à l'IRM (T2 et Gadolinium) (147). C'est ce qui explique pourquoi cette thérapeutique est principalement réservée lorsque le patient est sujet à une intolérance vis-à-vis des IFN- β . Par la suite, d'autres études (notamment les études REGARD et BEYOND) ont cherché à comparer l'efficacité de l'AG versus les IFN- β . Leurs résultats ont confirmé les observations précédemment établies (148-149).

Les effets indésirables principalement décrits pour cette thérapeutique sont les mêmes que ceux évoqués pour les IFN- β (**réactions aux points d'injections**, syndromes pseudo-grippaux, dépression, céphalées, myalgies vasodilatation, tachycardie, dyspnée...). Cependant, dans l'AG, ils interviennent moins fréquemment, ce qui explique qu'ils ne constituent pas une contre-indication formelle comme chez les IFN- β . De par cette très bonne tolérance, cette thérapeutique ne fait pas intervenir une surveillance biologique obligatoire à l'instauration et au maintien de sa prescription (146).

La seule contre-indication évoquée dans ce traitement est l'hypersensibilité vis-à-vis du principe actif. La grossesse et l'allaitement sont déconseillés par manque de données cliniques.

1.2.1.3 Diméthylfumarate

Nous allons maintenant traiter du premier traitement immunomodulateur qui a fait son apparition sous la forme orale : le diméthylfumarate (DMF), commercialisé en 2014 sous le nom de spécialité « Tecfidera® ». Après avoir fait ses preuves durant de nombreuses années dans la prise en charge du psoriasis, le DMF a interpellé certains dermatologues quant à ses effets sur la SEP. En effet, chez certains patients atteints de psoriasis et de SEP, l'administration de DMF entraîna une réduction flagrante des symptômes imputables à la SEP. Prenant connaissance de ces observations, certains dermatologues ont commencé à émettre l'hypothèse que le DMF pourrait avoir un réel impact thérapeutique dans la SEP.

Par la suite, des études sur le modèle EAE, suivi par plusieurs études de phase III se sont mises en place et ont pu confirmer cette conjoncture. C'est ainsi qu'en 2014, le Tecfidera® a obtenu une AMM en France dans la prise en charge de la SEP-RR.

A l'heure d'aujourd'hui, tous les tenants et aboutissants qui régissent le mécanisme d'action de cette molécule, ne sont pas encore pleinement élucidés. Il semblerait que le DMF exerce un effet immunomodulateur et neuroprotecteur par le biais de plusieurs mécanismes (150) :

- Le DMF active le facteur **NRF2** (*nuclear E2 related transcription factor*) provoquant une bascule vers la voie Th2 (synthèse de cytokines de la voie Th2) et une diminution du stress oxydatif présent au niveau des cellules neuronales.
 - → effet **immunomodulateur** (anti-inflammatoire) + **neuroprotection**
- Le DMF diminuerait l'activité du facteur **NF-κB** (facteur pro-inflammatoire) entraînant encore une fois, un effet **anti-inflammatoire**.

Concernant son indication, le DMF est uniquement indiqué dans la prise en charge de la **SEP-RR**. Actuellement cette molécule n'a pas démontré son efficacité dans les autres types de SEP. Cette molécule fait l'objet des mêmes modalités de prescription et dispensation que les autres thérapeutiques présentées précédemment (151) : « médicament à prescription restreinte aux neurologues » et « médicament d'exception ».

Cette thérapeutique s'administre sous forme orale (gélules gastro-résistantes) avec une posologie progressive. En premier lieu, on débute le traitement avec une dose de **120mg à raison de 2 fois par jour (matin et soir)**, pendant une durée de **7 jours**. A la suite de cette première semaine de traitement, on augmente la dose en passant à **240mg, deux fois par jour (matin et soir)**. Le praticien peut prendre la décision de diminuer temporairement la posologie si des effets indésirables trop importants se font ressentir (151).

En ce qui concerne les données d'efficacités sur la SEP-RR, 2 études de phase III font figure de référence sur le sujet. Les études DEFINE et CONFIRM, publiées en 2012, ont comparé l'efficacité du DMF sur des patients atteints de SEP-RR. Ces études ont utilisé une méthodologie similaire : étude randomisée en double aveugle, avec comparaison versus un placebo. Elles ont utilisé des cohortes semblables en termes d'effectif (DEFINE (1237 sujets SEP-RR), CONFIRM (1430 sujets SEP-RR), des posologies identiques (240mg 2 fois/jour ou 240mg 3 fois/jour), sur une durée de 2 ans. La seule différence méthodologique réside dans le

fait que l'étude CONFIRM a engagé un bras de comparaison supplémentaire (patients traités par AG). Les résultats obtenus sur l'ensemble de ces 2 études sont résumés dans le tableau suivant (Tableau 5) (152-153) :

	<i>Etude DEFINE</i>	<i>Etude CONFIRM</i>	
<i>Comparateur</i>	DMF <i>versus</i> placebo	DMF <i>versus</i> placebo	AG <i>versus</i> placebo
<i>Taux de poussées</i>	-53 %	-44 %	-29 %
<i>Progression d'invalidité (EDSS)</i>	-38 %	NS	NS
<i>Lésions au Gadolinium</i>	-90 %	-74 %	-39 %
<i>Lésions en T2</i>	-85 %	-71 %	-46 %

Tableau 6 : Résultats des études de phase III évaluant l'efficacité du DMF dans la prise en charge des SEP-RR (152-153)

(NS = non significatif)

Ce qui ressort plus globalement de ces 2 études est que le DMF entraîne une réduction significative : du **taux de poussées** et des **marqueurs IRM** (lésions gadolinium et lésions T2) chez les patients atteints de SEP-RR. La progression du handicap est un sujet plus controversé. De plus amples études seraient nécessaires afin de fixer l'influence de cette thérapeutique sur ce paramètre clinique. Néanmoins le plus important à retenir est que l'efficacité de cette molécule sur la SEP est supérieure ou égale à celle des IFN- β et/ou de l'AG, alors même que la forme orale favorise très clairement l'observance du DMF par rapport aux 2 autres thérapeutiques (formes injectables). Cette molécule constitue donc une ligne thérapeutique très intéressante autant par son efficacité que par son acceptabilité dans la prise en charge des patients atteints de SEP-RR.

Concernant les effets indésirables rapportés pour cette molécule, on constate une très bonne tolérance du traitement. Les principaux effets indésirables surviennent en tout début de traitement (premières semaines) et viennent à s'estomper au bout de quelques mois. On retrouve principalement des **troubles digestifs** (douleurs abdominales, diarrhées, nausées/vomissements) et des **troubles vaso-moteurs** (rougeur du visage, bouffées de chaleur) (151). Les dérangements gastro-intestinaux peuvent être soulagés, si les prises quotidiennes se font au cours des repas. Les bouffées vaso-motrices peuvent être, quant à elles, soulagées par une prescription additionnelle d'acide acétylsalicylique faiblement dosée (Kardégic® 75mg par exemple) (20). Enfin, il est également observé des altérations de la NFS (lymphopénie, leucopénie), de la fonction rénale et hépatique, à un faible degré. Ces éventuelles perturbations

de certains paramètres biologiques sont la plupart du temps bénignes, mais vont néanmoins nécessiter la mise en place d'une surveillance biologique régulière par mesure de précaution.

Parmi ces recommandations de surveillance biologique, on notera notamment (151) :

- Contrôle de la NFS et plaquettes : 6 mois avant l'instauration du traitement, et tous les 3 mois au cours du traitement.
- Contrôle des Transaminases Hépatiques (ALAT/ASAT) : 6 mois avant l'instauration du traitement, puis au cours de la première année de traitement à M3-M6-M12, puis tous les 6 mois après 1 an.
- Contrôle de la créatinémie et protéinurie : 6 mois avant l'instauration du traitement, puis au cours de la première année de traitement à M3-M6-M12, puis tous les 6 mois après 1 an.

Pour terminer, la seule contre-indication au DMF est l'hypersensibilité au principe actif et/ou aux excipients contenus dans la spécialité Tecfidera®. La grossesse et l'allaitement sont déconseillés par manque de données cliniques (151).

1.2.2 Les Immunosuppresseurs

Nous allons maintenant étudier l'ensemble des médicaments utilisant un mécanisme d'immunosuppression et qui sont indiqués dans la prise en charge des différentes formes de SEP. De par leur mécanisme d'action, ces médicaments entraînent une immunodéplétion bien plus importante que les traitements immunomodulateurs vus au préalable. De ce fait, leur efficacité sera globalement plus importante, mais celle-ci s'accompagnera également, d'effets indésirables majorés.

1.2.2.1 Mitoxantrone

La mitoxantrone est un dérivé synthétique de l'anthracène dione. Cette molécule est considérée comme un « agent intercalant » exerçant une action immunosuppressive par le biais de l'inhibition d'une enzyme intervenant dans la synthèse et/ou la réparation de l'ADN et l'ARN : la **Topo-isomérase II**. Ainsi, cette molécule va bloquer le cycle de réplication de l'ADN de manière non-sélective et va donc entraîner une déplétion cellulaire massive, touchant une grande variété de type cellulaire, notamment les lymphocytes T, B, les macrophages, les cytokines pro-inflammatoires (IFN- γ , IL-2, TNF...) (154).

Après avoir longtemps été utilisée uniquement dans le cadre de protocoles thérapeutiques en oncologie, la mitoxantrone a obtenu une AMM (en 2003) pour son utilisation chez des formes agressives de SEP.

Commercialisée sous le nom de spécialité « Elsep® », cette molécule est indiquée en seconde intention ou troisième intention dans la prise en charge des **formes agressives de SEP-RR** et/ou **SEP-SP**. Cette notion de « forme agressive » de SEP est définie par la présence d'au moins un des deux critères cliniques suivants (155) :

- La présence de 2 poussées avec séquelles au cours de l'année écoulée et d'au moins une lésion inflammatoire active sur l'IRM.
- La progression rapide du handicap (augmentation de 2 points d'EDSS au cours de l'année écoulée) et la présence d'au moins 1 lésion inflammatoire active objectivée à l'IRM.

Ce médicament est figuré en seconde ou troisième intention dans l'arsenal thérapeutique, car son action antinéoplasique cytostatique non sélective provoque de graves effets indésirables, empêchant sa balance bénéfice-risque d'être favorable à sa prescription en primo-intention. Pour finir, cette molécule n'a pas d'indication dans le traitement des SEP-PP.

Au niveau technico-réglementaire, l'utilisation de cette spécialité est restreinte au milieu hospitalier. Sa prescription est également réservée aux neurologues exerçant dans ces structures de soins. Compte tenu des éventuels graves effets indésirables caractérisant ce traitement, un accord de soin devra obligatoirement être rempli et signé par le patient, avant l'initiation du protocole de soin. Enfin, nous verrons plus tard, que la prescription et la dispensation de cette thérapeutique sera soumise à la vérification et la validation obligatoire de certains paramètres biologiques (155).

Dans le cadre de son AMM dans la SEP, ce traitement devra être administré par voie IV (intraveineuse) en perfusion, à une posologie recommandée de **12mg/m², une fois par mois** pendant une période maximale de **6 mois** (soit un maximum de 6 perfusions au total). Cette posologie pourra être augmentée jusqu'à une **concentration maximale de 20mg/perfusion**. Ainsi, de par sa toxicité hématologique et cardiaque, en 6 mois de traitement, le patient ne pourra excéder une **dose totale cumulée de 120mg** en mitoxantrone. Une fois arrivé au bout des 6 mois de traitement, ce médicament ne pourra plus jamais être administré à ce patient, il sera nécessaire de changer de ligne thérapeutique (154).

L'ensemble des données d'efficacité rapportées par nombre d'études, ont permis de confirmer l'efficacité de cette thérapeutique, en particulier sur des paramètres cliniques tels que la diminution des poussées, la réduction du handicap (score EDSS) et du nombre de lésions visibles à l'IRM. On citera particulièrement les résultats de deux études randomisées, en double aveugle (*versus* placebo), qui font figure d'étendard quant à la fiabilité de leurs résultats (Tableau 6) (156-157).

	<i>Etude Franco-britannique</i>	<i>Etude MIMS</i>
<i>Méthodologie</i>	Etude randomisée, en double aveugle (<i>versus</i> placebo)	Etude multicentrique, randomisée, en double aveugle (<i>versus</i> placebo)
<i>Nature des cohortes</i>	42 patients SEP-RR ou SP formes actives agressives	194 patients SEP-RR ou SP formes actives agressives
<i>Posologie</i>	20mg/perfusion par mois pendant 6 mois	12mg/m ² tous les 3 mois pendant 2 ans
<i>Taux de poussées</i>	-77 %	-60 %
<i>Progression d'invalidité (EDSS)</i>	-84 %	-64%
<i>Evolution du nombre de lésions visibles à l'IRM</i>	-84 %	-88 %

Tableau 7 : Résultats de deux études contrôlées évaluant l'efficacité de la Mitoxantrone dans la SEP (156-157)

Concernant la tolérance de cette spécialité, il est principalement décrit l'existence de 2 types d'effets indésirables graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients traités :

- **Cardiotoxicité** induite, dépendante de la concentration, avec un effet cumulatif (cette cardiotoxicité s'exprime notamment par la réduction de la fraction d'éjection ventriculaire)
- **Hémato toxicité** s'exprimant sous la forme d'une leucémie myéloïde aigue apparaissant dans un délai maximum de 15 ans après la première administration du traitement.

Ces 2 effets indésirables majeurs constituent un obstacle majeur au déploiement de cette thérapeutique à l'ensemble des patients concernés. A cela vient s'ajouter d'autres effets indésirables de moindre gravité, mais pouvant néanmoins constituer un désagrément notoire chez certains patients. On citera notamment (60) :

- Altération myéloïde classique des traitements antinéoplasiques non-sélectifs, s'exprimant par une fatigue et des infections à répétitions (principalement pendant les 2 premières années qui suivent le traitement)
- Aménorrhées (parfois définitive)
- Nausées/vomissements et alopecies de faible intensité et réversibles à l'arrêt du traitement.
- Altérations du bilan hépatique (transaminases).

Ainsi, l'ANSM soumet la prescription et la délivrance de cette thérapeutique, à la surveillance particulière d'un certain nombre de paramètres biologiques permettant d'écarter l'ensemble des risques pouvant être provoqués par ce médicament. Parmi les éléments à surveiller, on retrouve (154) :

- ❖ Une **NFS + plaquettes** avant et pendant le traitement. Si le bilan révèle une neutropénie et/ou thrombocytopénie, le praticien devra différer le traitement jusqu'à ce que les indicateurs biologiques reviennent à la normale.
- ❖ Le **suivi hématologique** des patients devra se faire tous les 3 mois, pendant une durée minimale de 5 ans après l'arrêt de la thérapeutique, afin de prévenir la survenue du risque leucémique.
- ❖ Une **échographie cardiaque** avant l'instauration du traitement. Cet examen devra être renouvelé tous les ans pendant une durée de 5 ans, afin de mesurer l'état de la fraction d'éjection ventriculaire.
- ❖ La mise en place d'une **contraception efficace** chez l'homme (jusqu'à 6 mois après la fin du protocole thérapeutique) et la femme (jusqu'à 4 mois après la fin du protocole thérapeutique). A cela s'ajoutera la nécessité d'effectuer un test de grossesse avant, pendant et 4 mois après la fin du traitement, afin d'éviter la survenue de l'effet tératogène de ce médicament.

Les contre-indications de ce traitement peuvent donc se résumer à la présence de : maladie cardiaque, atteintes myéloïdes, antécédent de leucémie ou lymphome, anomalies de la NFS, insuffisance hépatique, vaccination contre la fièvre jaune. La grossesse et l'allaitement seront également contre-indiqués car ce médicament possède un effet **tératogène** confirmé (60).

1.2.2.2 Natalizumab

Le natalizumab est un des premiers médicaments appartenant à la nouvelle famille thérapeutique des anticorps monoclonaux humanisés. Son mécanisme d'action est complexe ; il s'agit d'un anticorps fabriqué de façon synthétique, qui va se fixer spécifiquement sur la **sous unité $\alpha 4$ des intégrines $\alpha 4\beta 1$** humaines (situées principalement à la surface des lymphocytes). Naturellement, cette sous-unité $\alpha 4$ de l'intégrine (présente sur les LT) va être fixée par un ligand nommé **VCAM-1** (qui s'exprime à la surface de l'endothélium de la BHE). Cette fixation naturelle permet la diapédèse des lymphocytes T, au travers de la BHE, dans le SNC. Ce mécanisme permet donc l'effectivité du mécanisme immunitaire dans le système nerveux central. Or, la fixation compétitive du natalizumab sur la sous unité $\alpha 4$ de cet intégrine, empêche la fixation du ligand VCAM-1 et bloque ainsi la migration des LT dans le SNC. Ainsi, au niveau nerveux central, on constate une **inhibition du phénomène inflammatoire auto-immun**, ce qui limite les dégâts nerveux (destruction axonale...) (158).

Ce médicament est commercialisé sous le nom de spécialité « Tysabri® ». En 2006, il a obtenu une AMM pour une utilisation en monothérapie dans le cadre d'une prise en charge de patient souffrant de formes agressives de SEP-RR, répondant à 2 critères très particuliers (60) :

- ➔ En **seconde intention**, chez un patient ayant une forme active de la maladie malgré la présence d'un traitement ultérieur par un IFN- β .
- ➔ En **première intention**, chez un patient caractérisé par une SEP-RR active d'évolution rapide, se manifestant par au moins 2 épisodes de poussées au cours de l'année, et/ou au moins 1 lésion présente à l'IRM (révélée en signal T2 ou par rehaussement au gadolinium).

Ce médicament n'a pas indication dans les autres formes de SEP.

En ce qui concerne les données technico-réglementaires, cette thérapeutique présente quasiment les mêmes spécificités que le traitement précédent. La délivrance et l'administration seront uniquement réalisées à l'hôpital. Le praticien devra informer le patient, des bénéfices et risques encourus lorsque cette thérapeutique est envisagée. Ainsi, il devra remettre au patient une « carte patient spécial » permettant au patient et à son entourage, de trouver les contacts et explications nécessaires en cas de besoins. Nous verrons plus tard, que la prescription et la délivrance de cette molécule sera également soumise à une obligation de surveillance d'un certain nombre de paramètres biologiques (159).

Dans le cadre de son AMM, ce traitement va être **administré par voie IV**, à raison d'une **perfusion de 300mg toutes les 4 semaines**. La perfusion s'effectue sur une durée moyenne d'une heure. Le patient sera surveillé pendant l'intégralité de l'administration et jusqu'à une heure après la fin de la perfusion (prévention des risques d'hypersensibilités à l'injection). La durée totale de ce traitement n'est soumise qu'à l'appréciation du praticien (2 ans dans la plupart des cas). Si au bout de 6 mois, le traitement ne démontre aucune amélioration significative des symptômes chez le patient, il sera nécessaire d'interrompre ce protocole de soin et d'effectuer un switch thérapeutique.

Concernant les données d'efficacités cliniques, l'année de la parution de l'AMM, une vaste étude multicentrique menée à l'échelle internationale, a évalué l'impact de cette molécule chez des patients souffrants de SEP-RR pendant une durée de 2 ans. Cette étude nommée « AFFIRM » a utilisé une méthodologie de comparaison randomisée en double aveugle (*versus* placebo). Utilisant 2 cohortes de taille conséquente (cohorte 1 : 627 patients traités par Tysabri® - cohorte 2 : 315 patients traités par un placebo), cette étude a obtenu les résultats suivants (160) :

- × **Réduction de 68 % des taux de poussées annuelles** chez la cohorte n°1
- × **Régression de 42 % du score EDSS** (niveau de handicap) chez la cohorte n°1
- × **Lésions visibles à l'IRM diminuées** chez la cohorte n°1 :
 - - **92 %** sur les **lésions réhaussées au gadolinium**
 - - **83 %** sur les **lésions observables en signal T2**

Ces résultats démontrent bien que cette molécule permet d'améliorer significativement la clinique de la SEP en diminuant notamment le nombre de poussées, la progression du handicap et le nombre de lésions observables à l'IRM, chez les patients atteints de formes agressives de SEP-RR.

En ce qui concerne les effets indésirables notifiés pour cette thérapeutique, on constate que ce médicament est relativement bien toléré. En dehors des effets indésirables classiquement engendrés par les molécules immunosuppressives, il subsiste un risque peu fréquent mais extrêmement grave qui appelle à la plus grande vigilance lors de l'utilisation de ce traitement : il s'agit du risque de développer une infection très particulière nommée **LEMP** (Leucoencéphalite Multifocale Progressive).

Cette affection se définit comme une infection opportuniste du SNC, causée par un agent infectieux nommé le « JCV » (John Cunningham Virus). La pathologie qui en résulte affecte le SNC, en entraînant une lyse des oligodendrocytes, aboutissant à un phénomène de destruction myélinique massif. Ce processus entraînera, à terme, l'apparition rapide d'un handicap de sévérité majeure (environ 6 mois après le déclenchement des premiers symptômes) (161). A la suite de plusieurs études à l'échelle internationale, il est apparu que la survenue de cette affection était plus probable, lorsque les patients, en question, étaient sujets à la présence de 3 facteurs de risques primordiaux :

- La détection **d'anticorps anti-JC** dans le sérum des patients.
- La participation à un protocole de soin par **Natalizumab pendant une durée ≥ 2 ans**.
- **Avant** le traitement par Natalizumab, ces patients ont déjà eu recours à l'utilisation d'un **autre traitement immunosuppresseur**.

L'EMA (European Medicines Agency) a publié en 2016, une synthèse de l'ensemble des enquêtes de pharmacovigilance menées sur le sujet. Elle aboutit à la conclusion que si un patient réunit l'ensemble des 3 critères précédemment exposés, son risque de développer une LEMP est estimé à 9/1000 (162). Suite à cela, les autorités sanitaires ont mis en place un tableau d'évaluation des risques permettant aux praticiens d'évaluer le risque pour chaque patient, de développer une LEMP. Deux seuils sont importants à retenir dans ce tableau (Figure 19) (163) :

- ➔ **L'index ≤ 0.9** ; qualifie un risque quasi-inexistant d'être atteint par la LEMP ➔ le traitement par natalizumab peut être sereinement envisagé.
- ➔ **L'index ≥ 1.5** ; qualifie un risque non négligeable d'être atteint par cette affection ➔ la prescription de natalizumab doit être écartée dans la mesure du possible.

Ainsi, le médecin pourra au mieux considérer l'opportunité pour chaque patient, d'entamer ou pas, un traitement sous natalizumab, compte tenu du risque individuel de chacun à pouvoir développer cette infection.

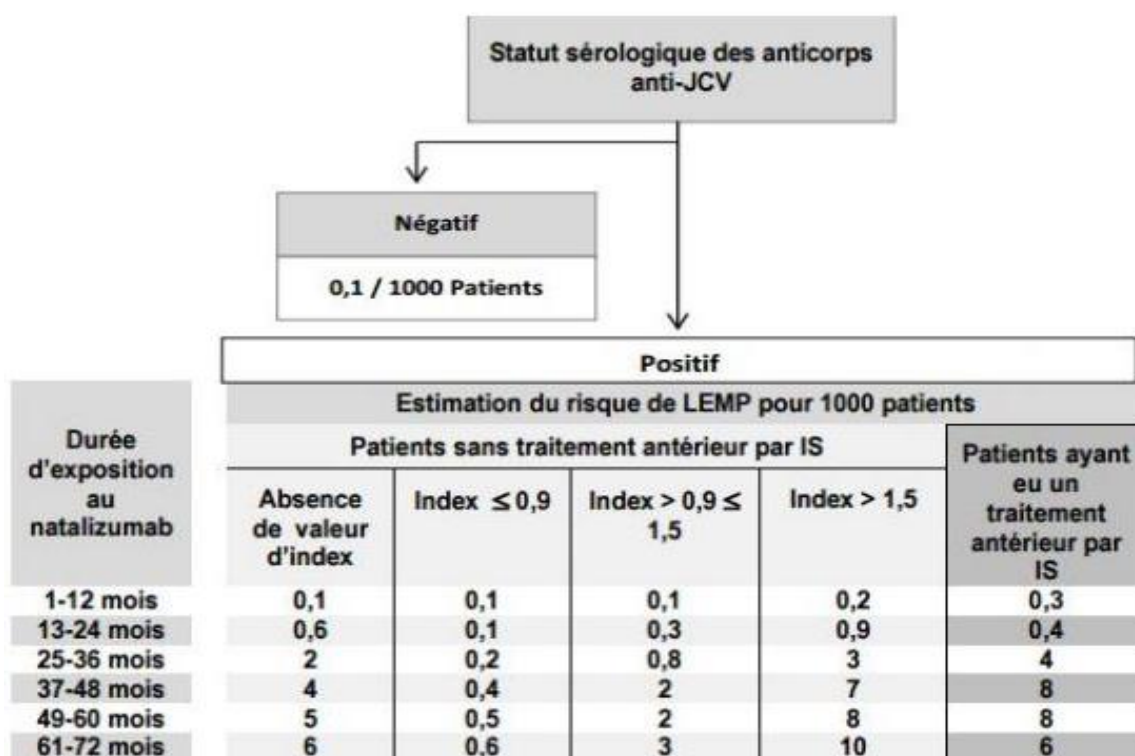


Figure 20 : Algorithme de gestion des risques de LEMP des patients traités par Natalizumab (163)

Compte tenu de l'ensemble de ces données de tolérance, la surveillance d'un certain nombre de paramètres biologiques sera nécessaire afin d'écarter la majeure partie des risques pouvant être provoqués par ce médicament. Il faudra donc effectuer (159) :

- × Un **bilan biologique complet** (NFS, plaquettes, immunoglobulines...) afin de confirmer l'absence claire d'immunodépression, avant la mise en place du traitement.
- × Une **IRM**, 3 mois avant l'instauration du traitement, puis tous les 3 à 6 mois au cours du traitement afin de prévenir la survenue éventuelle d'une LEMP.
- × La recherche d'**Ac** (anticorps) **anti-JCV** avant et pendant le traitement. La positivité à ce test, ne signifie pas un arrêt formel du traitement par natalizumab. Le médecin devra apprécier au cas par cas, compte tenu de ces infos, la pertinence du maintien ou de l'arrêt du protocole thérapeutique.

Pour finir, les contre-indications de ce traitement, sont les suivantes (159) :

- ❖ Présence d'une infection cérébrale (LEMP).
- ❖ Patient souffrant d'immunodépression ou ayant été traité par un immunosuppresseur ultérieurement (ex : cyclophosphamide, mitoxantrone).
- ❖ Patient souffrant d'un cancer (à l'exception des cancers cutanés)
- ❖ Association avec un traitement par IFN- β ou de l'AG
- ❖ Patient âgé de moins de 18 ans. La grossesse et l'allaitement sont également contre-indiqués car ce médicament possède un effet tératogène et s'excrète dans le lait maternel.

1.2.2.3 Fingolimod

Grace à l'obtention de son AMM en 2011, le fingolimod, commercialisé sous le nom de spécialité « Gilenya® », fut la première thérapeutique par voie orale, à être indiquée dans la prise en charge des formes agressives de SEP-RR.

Cette molécule, à action **immunosuppressive**, a comme caractéristique de posséder une structure qui est moléculairement très proche de celle de la sphingosine naturelle humaine. Cette forte similarité de structure permet au fingolimod de se fixer avec une forte affinité sur le récepteur **S1P1** (sphingosine-1-phosphate). Ces récepteurs sont fortement exprimés à la surface des cellules lymphocytaires humaines (LT et LB). Au cours de la maturation des lymphocytes, ces récepteurs permettent aux lymphocytes d'accomplir leur migration en dehors des organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglions lymphatiques...). Ainsi, lorsque le fingolimod se fixe sur ces récepteurs, il entraîne une réaction de phosphorylation au niveau de ces structures, ce qui a pour conséquence l'internalisation et la destruction des S1P1. Les lymphocytes se retrouvent donc **piégés** dans les organes lymphoïdes secondaires, les empêchant notamment, d'infiltrer le SNC et de créer une réponse inflammatoire neuronale néfaste, chez des patients atteints de SEP. De plus, le fingolimod, de par sa nature lipophile, a la capacité de traverser la BHE. Sachant que la plupart des cellules du SNC expriment également à leur surface, ces récepteurs S1P, certains scientifiques soumettent l'hypothèse que le fingolimod serait donc capable de migrer dans le SNC, se fixer sur ces récepteurs et ainsi effectuer un mécanisme de neuroprotection vis-à-vis de cellules neuronales, en déjouant l'éventuelle attaque lymphocytaire (164).

Dans le cadre de son AMM, le Gilenya® possède exactement les mêmes indications que le natalizumab, décrit précédemment. Son utilisation en monothérapie est restreinte à la prise en charge de patient souffrant de formes agressives de SEP-RR, répondant à 2 critères très particuliers (165) :

- ➔ En **seconde intention**, chez un patient ayant une forme très active de la maladie malgré la présence d'un traitement ultérieur par un IFN- β .
- ➔ En **première intention**, chez un patient caractérisé par une SEP-RR active d'évolution rapide, se manifestant par au moins 2 épisodes de poussées au cours de l'année, et/ou au moins 1 lésion présente à l'IRM (révélée en signal T2 ou par rehaussement au gadolinium).

Ce médicament n'a pas indication dans les autres formes de SEP.

Au niveau technico-règlementaire, ce traitement est considéré à la fois comme un **médicament d'exception** et un **médicament à prescription restreinte**. La primo-prescription est obligatoirement hospitalière et doit être réalisée par un neurologue. La première administration sera réalisée à l'hôpital sous la surveillance d'une équipe spécialisée. Le renouvellement peut être effectué par un neurologue de ville. Lors de la délivrance en pharmacie d'officine, le patient devra systématiquement présenter la prescription initiale hospitalière (valable 6 mois) afin que le pharmacien puisse lui délivrer le traitement (166).

Cette thérapeutique est commercialisée sous la forme gélule. Sa posologie est de **1 gélule (0.5mg) per os, une fois par jour**. La durée du traitement sera fixée par le praticien, en fonction de l'évolution clinique du patient. Les modalités de conservations sont communes à n'importe quelle forme gélule (température ambiante (< 25°C), à l'abri de l'exposition solaire et de l'humidité) (166).

En 2010, deux études cliniques de phase III ont permis d'apprécier l'efficacité de cette thérapeutique dans la prise en charge de la SEP. Les études **FREEDOMS** et **TRANSFORMS** utilisant une méthodologie de randomisation en double aveugle, ont comparé respectivement, le fingolimod *versus* placebo et le fingolimod *versus* IFN- β -1a. Les modalités d'études et les données obtenues sont résumées dans le tableau suivant (Tableau 7) (167-168) :

	<i>Etude FREEDOMS</i>	<i>Etude TRANSFORMS</i>
<i>Cohorte et durée de l'étude</i>	1272 patients SEP-RR. Durée = 2 ans.	1153 patients SEP-RR Durée = 1 an.
<i>Doses</i>	0.5mg / 1fois par jour	0.5mg / 1fois par jour
<i>Comparateur</i>	Placebo	IFN-β-1a
<i>Taux de poussées</i>	-54 %	-52 %
<i>Progression de l'invalidité (score EDSS)</i>	-30 %	Non évalué
<i>Lésions réhaussées au gadolinium</i>	-82 %	-55 %
<i>Lésions visible en signal T2</i>	-74 %	-35 %

Tableau 8 : Résultats de deux études de phase III évaluant l'efficacité du Fingolimod dans la SEP-RR (167-168)

Les résultats démontrent 2 choses :

- Premièrement, le fingolimod a une efficacité certaine dans la prise en charge de la SEP-RR. En effet, les patients ayant pris le traitement, voient leurs différents paramètres cliniques/radiologiques (taux de poussées, handicap, lésions IRM) s'améliorer drastiquement par rapport au groupe contrôle prenant un placebo (167).
- Deuxièmement, lorsque l'on compare l'efficacité du fingolimod versus l'IFN-β-1a, dans cette même indication, le fingolimod se montre plus performant en termes d'amélioration des paramètres cliniques/radiologiques (168).

Ainsi, on peut en conclure que le fingolimod est un traitement de choix, dont l'efficacité, tant sur les paramètres cliniques que radiologiques, est formellement démontrée dans la prise en charge des formes agressives de SEP-RR.

En ce qui concerne la tolérance de cette molécule, la majeure partie des études observationnelles rapportent une bonne tolérance du produit. En dehors des effets indésirables inhérents à cette classe de médicament immunosuppresseur (risque accru d'infections opportunistes, nausées/vomissement, céphalées, lymphopénie...), d'autres effets adverses, caractéristiques de cette molécule, sont constatés. Il est notamment décrit l'apparition (166) :

- ❖ D'une **bradycardie** transitoire, quelques fois associée à un **bloc auriculoventriculaire**, survenant au cours des premières prises du médicament. En conséquence, la première prise devra se faire à l'hôpital avec un monitoring constant.

Un ECG de contrôle, ainsi qu'une prise de tension artérielle devront être effectués avant l'initiation du traitement et pendant les 6 heures qui suivent la primo-administration du produit, afin de prévenir des éventuelles complications cardiaques iatrogènes.

- ❖ D'un **œdème maculaire** provoquant une baisse de l'acuité visuelle. Afin de palier à ce problème, il est recommandé d'effectuer un bilan ophtalmologique avant l'initiation du traitement (ex : patients diabétiques), ainsi qu'un contrôle au bout de 3 mois de traitement.
- ❖ D'une **hépatotoxicité**. Il faudra donc effectuer une surveillance étroite des marqueurs biologiques hépatiques (6 mois avant l'initiation du traitement, puis tous les 3 mois pendant 1 an, et devant tout symptôme suspect).

Pour terminer, compte tenu du risque d'infections opportunistes sous ce traitement, il sera nécessaire de mettre en place une surveillance étroite sur les marqueurs d'infections, notamment par la réalisation d'une NFS + plaquettes à l'instauration du traitement, ensuite tous les 3 mois pendant 1 an, puis 1 fois par an.

Pour conclure, voici les différentes contre-indications qui s'opposent à la mise en place de ce traitement (166) :

- Patient immunodéprimé, ou ayant reçu récemment un autre traitement immunosuppresseur.
- Patient atteint par une infection chronique (VIH, hépatite, tuberculose...).
- Patient atteints de cancers, à l'exception des cancers cutanés.
- Patient souffrant d'insuffisance hépatique grave.
- Patient ayant subi un IDM (infarctus du myocarde), angor instable, AVC et/ou insuffisance cardiaque grave, dans les 6 derniers mois. Les patients souffrant d'arythmie cardiaque grave, traités par un antiarythmique, font également l'objet d'une contre-indication à la prescription de Gilenya®.
- Patient présentant un bloc auriculo-ventriculaire grave.
- Grossesse et allaitement (nécessité de contraception efficace chez les femmes en âge de procréer).

1.2.2.4 Tériflunomid

Le tériflunomid, commercialisé sous le nom de spécialité « Aubagio® », est dispensé depuis 2013 en France, suite à l'obtention de son AMM dans le cadre de la prise en charge des patients atteints de SEP-RR.

Cette molécule, aux propriétés immunosuppressives anti-inflammatoires, se définit comme un métabolite actif du lévoflunomide (ancienne molécule distribuée sous le nom de spécialité « Arava® », et dispensée dans la prise en charge de maladies auto-immunes, tels que la polyarthrite rhumatoïde et les rhumatismes psoriasiques). Le mécanisme d'action du tériflunomide n'est pas encore parfaitement compris, néanmoins ce que nous savons est que cette molécule est un **inhibiteur sélectif réversible** d'une enzyme mitochondriale : la **DHO-DH** (Dihydro-orotate déshydrogénase). Cette enzyme est un élément essentiel à l'accomplissement du cycle de synthèse de la pyrimidine. En bloquant cette synthèse, le tériflunomid va donc entraîner une perturbation dans le mécanisme de division cellulaire d'un certain nombre de cellules, notamment les lymphocytes T et B. Ainsi, ce médicament va entraîner une réduction de la population lymphocytaire. Néanmoins, ce qui différencie cette molécule des autres immunosuppresseurs, est le fait que cette inhibition de synthèse, n'affecte que les lymphocytes B et T activés. En effet, les lymphocytes non activés ne se voient pas affectés par cette molécule. Cela permet au patient, de conserver une partie de son système immunitaire fonctionnel malgré la prise de ce traitement, réduisant ainsi les risques d'infections majorés lors de la prise d'autres thérapeutiques immunosuppressives. De par cette particularité, la mention d'immunosuppresseur ou d'immunomodulateur, attribuée à cette molécule, fait encore débat dans la communauté scientifique, néanmoins cette précision n'a que guère d'intérêt dans la prise en charge des patients (169-170).

Dans le cadre de son AMM, ce traitement est indiqué dans la prise en charge des patients atteints de **SEP-RR**. Compte tenu de sa commercialisation sous forme orale, il constitue une bonne alternative aux traitements de fond classiques, utilisés en première intention dans la SEP-RR (IFN- β et AG) (171).

Concernant la posologie et le mode d'administration, ce médicament s'administre par voie orale, à raison de **1 comprimé de 14mg, une fois par jour**, avec ou sans prise alimentaire (171).

Concernant les données technico-réglementaires, ce médicament fait l'objet des mêmes modalités de prescription et dispensation que les IFN- β , l'AG et la DMF. Il s'agit d'une spécialité disponible en officine de ville et soumise à 2 restrictions (172) : « **médicament à prescription restreinte aux neurologues** » et « **médicament d'exception** ».

En 2011 et 2014, deux études cliniques multicentriques de phase III ont permis d'apprécier l'efficacité de cette thérapeutique dans la prise en charge de la SEP-RR. Les études **TEM**SO et **TOWER**, utilisant une méthodologie de randomisation en double aveugle, ont comparé le tériflunomid *versus* un placebo. Les modalités d'études et les données obtenues sont résumées dans le tableau suivant (Tableau 8) (173-174) :

	<i>Etude TEMSO</i>	<i>Etude TOWER</i>
<i>Cohorte et durée de l'étude</i>	1086 patients SEP-RR. Durée = 2 ans.	1165 patients SEP-RR Durée = 2 ans.
<i>Doses</i>	14mg / 1fois par jour	14mg / 1fois par jour
<i>Comparateur</i>	Placebo	Placebo
<i>Taux de poussées</i>	-32 %	-36 %
<i>Progression de l'invalidité (score EDSS)</i>	-30 %	-32 %
<i>Lésions réhaussées au gadolinium</i>	-80 %	Non évalué
<i>Lésions visible en signal T2</i>	-67 %	Non évalué

Tableau 9 : Résultats de deux études de phase III évaluant l'efficacité du Tériflunomid dans la SEP-RR (173-174)

L'ensemble de ces données prouvent l'efficacité certaine de cette thérapeutique dans l'amélioration des symptômes cliniques chez les patients souffrants de SEP-RR. Néanmoins, il est important de préciser que les données d'efficacité cliniques dans la prise en charge de formes « agressives » de SEP-RR, ne permettent pas de conclure à une efficacité claire de ce médicament. Ainsi, ce médicament voit son indication limitée au traitement des patients atteints de forme classique de SEP-RR (171-173).

Concernant la tolérance de ce produit, les divers données observationnelles rétrospectives rapportent une **très bonne tolérance** générale de ce médicament. Ses effets indésirables sont semblables à ceux des médicaments immunosuppresseurs, néanmoins ils s'expriment dans une bien moindre proportion et avec un caractère bénin bien plus prégnant. Enfin, ce médicament étant **tératogène**, la grossesse sera formellement contre-indiquée (172).

Compte tenu de l'ensemble des données d'effets adverses que l'on vient d'exposer, voici les différentes surveillances biologiques et cliniques qu'il sera nécessaire d'effectuer chez un patient traité par cette molécule (171) :

- Réalisation d'un **bilan hépatique** (transaminases) avant l'initiation du traitement, puis tous les 15 jours pendant les 6 premiers mois de thérapie. L'apparition d'une atteinte hépatique entraînera l'arrêt immédiat du traitement.
- Réalisation d'une **NFS + plaquettes** avant l'initiation du traitement, puis à chaque suspicion d'infection, afin de prévenir l'apparition d'une pathologie infectieuse ou d'un trouble hématologique.
- **Mesure de la PA** (pression artérielle) avant l'initiation du traitement, puis régulièrement au cours du protocole thérapeutique, car ce médicament peut engendrer une légère hausse de cet indicateur biologique.
- **Dosage du marqueur β -HCG** avant l'initiation du traitement, afin d'éviter la survenue d'une grossesse au cours du traitement.

Pour conclure, voici les différentes contre-indications de ce traitement (172) :

- × Hypersensibilité au principe actif et/ou aux excipients.
- × Insuffisance hépatique grave, insuffisance rénale grave (dialyse), hypoprotéinémie sévère.
- × Patient souffrant d'une pathologie auto-immune préalable à la SEP et/ou d'une immunodépression grave (VIH).
- × Patient souffrant d'une insuffisance médullaire ou anémie, leucopénie, neutropénie, thrombopénie significative.
- × Patient atteint par une novo infection, dont l'étiologie n'est pas encore déterminée.
- × Grossesse et allaitement. Les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de moyen de contraception fiable ne pourront pas initier le traitement. Il est nécessaire d'attendre que le taux plasmatique de tériflunomide soit inférieur à 0.02 mg/l, pour considérer que l'effet tératogène n'ait plus de mise. L'élimination naturelle du tériflunomide peut prendre jusqu'à deux ans, avant d'être totalement effective.

1.2.2.5 Alemtuzumab

L'alemtuzumab, commercialisé sous le nom de spécialité « Lemtrada® », fut après le Tysabri®, le second anticorps monoclonal obtenant une AMM (en 2013) dans la prise en charge thérapeutique de la SEP (175).

Le Lemtrada® se définit comme un anticorps monoclonal humanisé ciblant un récepteur glycoprotéique, grandement exprimé à la surface des cellules immunitaires (notamment les LT, LB) : le récepteur **CD52**. Lorsque l'alemtuzumab va venir se fixer sur le CD52, à la surface des cellules lymphocytaires, une activation du complément va se produire, accompagnée d'une cytotoxicité à médiation cellulaire anticorps dépendante. L'ensemble de ces mécanismes aboutit à la lyse des cellules lymphocytaires. Ainsi, ce médicament entraîne une **déplétion quasi-totale et prolongée** des **LT et LB** du patient. Ces populations cellulaires mettront un certain temps avant de pouvoir régénérer leur stock circulant et pouvoir redevenir efficient dans leur rôle immunitaire (LB \approx 6 mois ; LT \geq 1 an). Le Lemtrada® est donc un médicament **immunosuppresseur** de forte intensité et de longue durée d'action (176).

En ce qui concerne son indication, le Lemtrada® est exclusivement réservé à la prise en charge des patients atteints de **formes sévères de SEP-RR**. Il intervient toujours en seconde ou troisième intention lorsque les traitements de première et/ou deuxième ligne, n'ont pas montré d'améliorations significatives des symptômes cliniques (176).

Concernant la posologie et le mode d'administration, ce médicament se présente sous forme injectable. Il doit être administré en perfusion IV à une posologie de 12 mg/jour au cours de 2 cycles de traitements protocolisés (176) :

- Le premier cycle d'instauration se composera d'une administration de **12 mg/jour** pendant une **durée de 5 jours**.
- Le second cycle sera réalisé **un an plus tard**, à une posologie de **12 mg/jour** pendant une **durée de 3 jours**.

Il pourra être envisager l'administration de 2 cycles de traitements supplémentaires en cas de bonne réponse au traitement. Ces 2 derniers cycles verront leur posologie calquée sur celle du second cycle initial (**12 mg/jour pendant 3 jours**, espacé de **1 an d'intervalle**).

Les données technico-réglementaires de ce produit sont les mêmes que celle du natalizumab. La patient devra se voir remettre une « carte et un guide patient sous alemtuzumab » permettant au patient et à son entourage, de trouver les contacts et explications nécessaires en cas de besoins. L'instauration de ce protocole thérapeutique devra être initié et surveillé par un neurologue expérimenté. Il sera nécessaire que du matériel servant à l'identification et la prise en charge rapide d'effets indésirables fréquents (troubles auto-immuns, infections, réaction d'hypersensibilité...) soit présent, lors de l'administration de cette molécule (176).

L'efficacité de cette thérapeutique a, quant à elle, été déterminée par les résultats de deux études cliniques de phase III comparant l'efficacité de l'alemtuzumab *versus* un traitement par IFN- β -1a, chez une population de patients atteints de SEP-RR agressives. Les études **CARE-MS I** et **CARE-MS II** ont utilisé une méthodologie de randomisation en double aveugle. Les modalités d'études et les données obtenues sont résumées dans le tableau suivant (Tableau 9) (177-178) :

	<i>Etude CARE-MS I</i>	<i>Etude CARE-MS II</i>
<i>Cohorte et durée de l'étude</i>	563 patients SEP-RR très actives. <i>Patients naïfs de tout traitements de fond pour la SEP-RR</i> Durée = 2 ans.	628 patients SEP-RR très actives. <i>Patient en échec thérapeutique malgré la prise d'un autre traitement de fond pour la SEP-RR</i> Durée = 2 ans.
<i>Doses</i>	1 ^{er} cycle : 12 mg/jour pendant 5 jours 2 ^{ème} cycle : 12 mg/jour pendant 3 jours	1 ^{er} cycle : 12 mg/jour pendant 5 jours 2 ^{ème} cycle : 12 mg/jour pendant 3 jours
<i>Comparateur et posologie</i>	IFN- β -1a 44 μ g / 3fois par semaine	IFN- β -1a 44 μ g / 3fois par semaine
<i>Taux de poussées</i>	-56 %	-49 %
<i>Progression de l'invalidité (score EDSS)</i>	Non significatif	-42 %
<i>Lésions réhaussées au gadolinium</i>	-63 %	-46 %
<i>Lésions visible en signal T2</i>	-17 %	-32 %

Tableau 10 : Résultats de deux études de phase III évaluant l'efficacité de l'Alemtuzumab dans la SEP-RR (177-178)

L'ensemble des données cliniques mises en exergue par ces deux études internationales, démontrent que le Lemtrada® a une efficacité supérieure au Rebif®, dans la prise en charge des patients atteints de formes agressives de SEP-RR. La prise d'alemtuzumab diminue l'ensemble des facteurs cliniques étudiés (taux de poussées, progression du handicap, lésions neuronales visibles à l'IRM) dans une plus grande proportion que l'IFN-β-1a (traitement de 1^{ère} intention) (177-178). Néanmoins, malgré sa grande efficacité, le Lemtrada® possède une moins bonne tolérance que le Rebif®. Ainsi, sa balance bénéfice-risque penche vers une administration en seconde ou troisième intention.

Les différentes études observationnelles ayant pour objet le Lemtrada®, on fait ressortir une plutôt **bonne tolérance** du produit, de manière générale. Cette tolérance s'avère moins bonne que celles des thérapeutiques par IFN-β, mais elle reste, somme toute, de faible envergure. La HAS (par le biais de la CT (Commission de Transparence) a fait ressortir une synthèse de l'ensemble des effets adverses observés rétrospectivement chez les patients traités par ce médicament. Les principaux effets indésirables retrouvés sont (175) :

- Réaction **d'hypersensibilité** d'intensité faible à modérée, se traduisant par des symptômes généraux (céphalées, prurit, hypotension...) (≈ 90 % des cas). En réponse à cela, il est recommandé d'effectuer une prémédication par corticothérapie quelques jours avant l'initiation du traitement, et au cours des 3 à 5 jours d'administration du produit. Un traitement par antipyrétiques et antihistaminiques peut être également envisagé.
- **Troubles auto-immuns :**
 - Thyroïdopathies (hypo- ou hyperthyroïdie auto-immunes) (environ 39 % des sujets traités). Ces troubles peuvent apparaître jusqu'à 2 ans après la dernière administration du produit.
 - Purpura Thrombocytopénique immunologique (PTI) pouvant se traduire par les symptômes cliniques suivants : pétéchies, ménométrorragies, ecchymoses, etc... (environ 1 % des cas).
 - Néphropathies (≤ 1 % des cas).

- **Risque tumoral et infectieux majoré** (Herpès Virus notamment). Il sera d'ailleurs également recommandé d'effectuer une médication par des anti-herpétiques, dès le 1^{er} jour d'administration du traitement et jusqu'à 1 mois après.

Suite à tout cela, la surveillance d'un certain nombre d'indicateurs biologiques et cliniques sera nécessaire à l'initiation et au maintien de cette thérapeutique. On citera notamment (175) :

- Réalisation d'un **bilan thyroïdien**, avant l'initiation de la thérapeutique. Ce bilan sera par la suite renouvelé tous les 90 jours pendant une durée de 2 ans après la dernière administration du produit.
- Réalisation d'une **NFS + plaquettes**, d'un **bilan néphrologique** (créatinine, analyse des urines, hématurie, protéinurie...), avant l'initiation de la thérapeutique. Un renouvellement sera exigé tous les mois, jusqu'à 2 ans après la dernière administration du produit.
- Vérification des **prises à jour vaccinales** jusqu'à 6 semaines avant l'initiation par Lemtrada®. Au-delà de ce délai, aucune mise à jour vaccinale ne devra être effectuée, sauf cas de force majeure.

Il est important de noter que l'apparition récente d'un certain nombre d'effets indésirables graves (réactions cardiovasculaires majeures, hépatites auto-immunes, des lymphohistiocytoses hémophagocytaires) ont été notifiés chez des patients traités par Alemtuzumab (Figure 21) (179). Ce récent signalement a entraîné le déclenchement d'une mesure de pharmacovigilance à l'encontre de ce médicament, diligentée par l'EMA, au niveau européen. Suite à cela, l'ANSM a répliqué en prenant des mesures de restriction d'utilisation à l'encontre du Lemtrada®, dans l'attente des résultats de pharmacovigilance. Ces mesures de restrictions se décomposent en 2 volets :

- Premièrement, le Lemtrada® voit son utilisation restreinte au traitement des patients atteints de formes agressives de SEP, déjà traités par une bithérapie de fond, ou pour lesquels tout autre traitement de fond est contre-indiqué ou inadapté.
- Deuxièmement, il sera nécessaire de renforcer la surveillance cardiovasculaire et hépatique des patients traités par Alemtuzumab. Cela passera par la réalisation d'un **bilan cardiovasculaire** (mesure de la PA, ECG...) et d'un **bilan hépatique** (ALAT/ASAT, γ -GT...) avant et pendant la mise en place du traitement (179).

Réactions immunitaires	Atteintes hépatiques y compris : <ul style="list-style-type: none"> • Elévation des transaminases sériques • Hépatites auto-immunes (dont des cas d'issue fatale)
	Lymphohistiocytose hémophagocytaire (syndrome d'activation immunitaire pathologique pouvant mettre en jeu le pronostic vital, caractérisé par des signes et des symptômes cliniques d'inflammation systémique extrême). Survenue dans les quelques mois et jusqu'à 4 ans après le début du traitement.
Evénements cardiovasculaires	<ul style="list-style-type: none"> • Hémorragies pulmonaires alvéolaires • Infarctus du myocarde • Accidents vasculaires cérébraux (hémorragiques et ischémiques) • Dissections artérielles cervicocéphaliques (par exemple : artère vertébrale, carotide) Survenue possible à la suite de n'importe quelle perfusion au cours du traitement, le plus souvent entre 1 et 3 jours après la perfusion.

Figure 21 : Liste des effets indésirables graves récents notifiés dans l'alerte de pharmacovigilance concernant l'utilisation du Lemtrada® (179)

Pour conclure, l'utilisation du Lemtrada® est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité absolue au principe actif et/ou aux excipients, en cas de pathologie auto-immune ou d'infections entraînant une immunodéficience chronique (VIH). La grossesse et l'allaitement sont déconseillés à défaut de données cliniques pertinentes (175).

1.2.2.6 Daclizumab

Le Daclizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur **CD25** exprimé à la surface des lymphocytes T. De par sa forte affinité vis-à-vis de l'IL-2, le blocage compétitif de ce récepteur par le daclizumab, empêche l'interaction entre l'IL-2 et les LT. Ainsi, l'activation lymphocytaire IL-2 dépendante est inhibée : l'action auto-immune des LT dans la SEP, est annihilée (180).

Commercialisée en 2016 sous le nom de spécialité « Zinbryta® », cette molécule fut le premier médicament auto-administré par voie sous-cutanée, ayant une AMM pour la prise en charge des patients atteints de SEP avec poussées. Cette indication regroupait les SEP-RR, les SEP-SP avec poussées et les patients ayant présentés un SCI.

Cependant, le 7 mars 2018, l'EMA prononce une recommandation stipulant la suspension immédiate du Zinbryta. Cette annonce fait suite à la survenue de 12 cas d'inflammation cérébrale, dont une encéphalite et une encéphalite méningée, notamment en Allemagne et en Espagne, aboutissant à trois décès. De plus, le Zinbryta® pourrait également être à l'origine de la survenue de graves réactions immunitaires affectant plusieurs autres organes, indique l'EMA. Le comité de pharmacovigilance de l'EMA détaille dans son rapport, la possible

survenue de lésion hépatique à médiation immunitaire imprévisible et potentiellement fatale pouvant subvenir jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement. La conclusion de ce rapport est la suivante : « aucun nouveau patient ne doit commencer le traitement par Zinbryta. Les professionnels de la santé doivent immédiatement contacter les patients actuellement traités par Zinbryta®, cesser leur traitement et envisager des alternatives. Les patients qui arrêtent le traitement doivent être suivis pendant au moins 6 mois après la fin des traitements » (181).

A la suite de ces informations, les différents lots préexistants en pharmacie hospitalière et en officine ont fait l'objet d'un rappel. Quelques temps plus tard, le laboratoire Biogen® (laboratoire producteur du traitement) prononça l'arrêt définitif de commercialisation de cette thérapeutique (182).

1.2.2.7 Ocrélizumab

L'ocrélizumab se définit comme anticorps monoclonal humanisé dirigé spécifiquement contre le récepteur **CD20** présent notamment à la surface des lymphocytes B. Cette glycoprotéine CD20 est présente sur l'ensemble des LB, quel que soit leur niveau de maturation. Cependant, ce récepteur n'est pas présent chez les cellules souches lymphoïdes et les plasmocytes (cellules productrices de LB). Le mécanisme d'action de l'ocrélizumab n'est pas encore parfaitement élucidé, néanmoins les connaissances actuelles tendent à expliquer que la fixation de cette molécule sur les CD20 présents à la surface des LB, cause une **destruction sélective des LB** par divers mécanismes (activation du complément, phagocytose et mise en place d'un phénomène d'apoptose). Ainsi, une grande partie des LB sont détruits. Or, la capacité à reproduire un stock efficient de LB n'est pas altérée car les cellules souches lymphoïdes et les plasmocytes ne sont pas affectées. Ainsi, l'immunité humorale reste préservée à minima. Les autres populations lymphocytaires (notamment les LT) ne sont pas touchées par ce phénomène : l'immunité innée reste intacte (183).

Le 8 janvier 2018, cette molécule, commercialisée sous le nom de spécialité « Ocrevus® », a obtenu une AMM en France dans la prise en charge de patients souffrants de 2 types de SEP bien précises (184) :

- Traitement de 2nd intention, chez des patients atteints de **formes actives de SEP-RR**.
- Traitement de 1^{ère} intention, chez des patients atteints de **SEP-PP à un stade précoce**, autant en termes de durée que de handicap. Il est nécessaire que les données d'imageries confirment la présence d'une activité inflammatoire.

Ce médicament se présente sous la forme d'une solution perfusable par voie IV. Concernant la posologie, l'AMM de ce médicament stipule une administration de **600mg le premier mois** de traitement (divisée en **2 perfusions de 300mg**, espacées de **2 semaines d'intervalle**). Par la suite, on effectuera une perfusion complète de **600mg tous les 6 mois**.

Les données technico-réglementaires de ce produit sont identiques à celles des autres anticorps monoclonaux présentés auparavant. Une prémédication à base de méthylprednisolone, antihistaminique et antipyrétique devra être effectuée afin de limiter la survenue de certains de ces effets adverses (185).

L'efficacité de cette thérapeutique a, quant à elle, été déterminé par les résultats de 3 études cliniques multicentriques de phase III. Les études **OPERA I** et **II** ont comparé l'efficacité de l'ocrelizumab *versus* un traitement par IFN-β-1a, chez une population de patients atteints de SEP-RR actives. L'étude **ORATORIO**, a, quant à elle, comparé l'efficacité de l'ocrelizumab *versus* un placebo, chez des patients souffrant de SEP-PP. Tous ces travaux ont utilisé une méthodologie de randomisation en double aveugle. Les modalités d'études et les données obtenues sont résumées dans le tableau suivant (Tableau 10) (186-187) :

	<i>Etudes OPERA I et II</i>		<i>Etude ORATORIO</i>
<i>Cohorte et durée de l'étude</i>	821 et 835 patients SEP-RR actives. Durée = 96 semaines.		732 patients SEP-PP. Durée = 120 semaines.
<i>Doses</i>	Une perfusion IV unique de 600mg tous les 6 mois		Une perfusion IV unique de 600mg tous les 6 mois
<i>Comparateur et posologie</i>	IFN-β-1a 44 µg / 3fois par semaine		Placebo
<i>Taux de poussées</i>	-46 %	-47 %	Non évalué
<i>Progression de l'invalidité (score EDSS)</i>	-43 %	-37 %	-24 % à 12 semaines -25 % à 24 semaines (Vitesse de marche améliorée de l'ordre de 29 % sur une distance de 7 mètres).
<i>Lésions réhaussées au gadolinium</i>	-94 %	-95 %	Non évalué
<i>Lésions visible en signal T2</i>	-46 %	-47 %	Non évalué

Tableau 11 : Résultats des études OPERA (I et II) et ORATORIO, évaluant l'efficacité de l'Ocrelizumab dans la prise en charge de patients atteints de SEP-RR et SEP-PP (186-187)

En conclusion, les études OPERA I et II, démontrent bien l'intérêt de cette thérapeutique dans la prise en charge des patients souffrants de SEP-RR actives. En effet, ce traitement vis-à-vis de l'IFN- β -1a, démontre une grande capacité de réduction des paramètres cliniques. Cette efficacité se révèle encore plus drastique que les traitements de 1^{ère} intention. Sa prescription en 2nd intention est motivée par la persistance d'effets indésirables plus prépondérants et néfastes que les traitements de 1^{ère} intention (186). Concernant son utilisation chez des patients atteints de SEP-PP, l'étude ORATORIO ne constate pas une efficacité aussi flamboyante de cette thérapeutique. Néanmoins, des progrès subsistent, notamment au niveau des paramètres de progression du handicap. On constate une amélioration notable des capacités de locomotion ; le risque de progression du handicap régresse de 24 % en 12 semaines et 25 % en 24 semaines chez les patients traités. Ceci est non négligeable compte tenu de l'absence de médication faisant preuve d'efficacité dans cette forme particulière de SEP (187). Suite à ces résultats, l'ANSM a décidé de statuer en faveur de la mise sur le marché de l'ocrélizumab pour le traitement des SEP-RR actives (en 2nd intention) et des SEP-PP à un stade précoce (en 1^{ère} intention).

Concernant la tolérance de ce produit de santé, il est observé l'apparition des mêmes effets indésirables que la plupart des traitements immunosuppresseurs cités auparavant. Néanmoins, la fréquence et la gravité de ces effets restent très relatives. Ainsi, ce médicament présente une bonne tolérance, compte tenu de sa classe thérapeutique (184).

Pour conclure, voici les différentes situations contre-indiquant le recours à cette thérapeutique (185) :

- Hypersensibilité au principe actif et/ou aux excipients.
- Patient souffrant d'une infection active.
- Patient souffrant d'une immunodépression chronique (VIH) ou suivant un protocole de traitement par immunosuppresseur.
- Patient souffrant d'un processus tumoral.
- Grossesse et allaitement (compte tenu de l'absence de données cliniques permettant d'évaluer la pertinence de ce risque, l'ANSM a contre-indiqué l'usage de cette thérapeutique dans cette situation, jusqu'à preuve du contraire).

1.2.2.8 Cladribine

La cladribine est un analogue nucléosidique de la désoxyadénosine. Sa forme active triphosphatée (nommée CdATP) va se concentrer de façon préférentielle dans les cellules lymphocytaires (LT et LB) de part leur concentration élevée en DCK (désoxycytidine kinase) et relativement faible en 5'-NTase (5'-nucléotidase). Une fois arrivée dans les lymphocytes, la CdATP va venir s'insérer dans les brins d'ADN lors de la division cellulaire, bloquant ainsi la synthèse et la réparation de l'ADN. Ce mécanisme d'action cytotoxique aboutit à une diminution quantitative drastique des cellules lymphocytaires mises en jeu (apoptose des LT et LB). Ainsi, la cladribine est considérée comme un médicament **immunosuppresseur** à action anti-lymphocytaire. Les tissus non hématologiques semblent être épargnés par ce mécanisme, limitant ainsi la survenue d'effets indésirables de cette nature (188-189).

Préalablement utilisée dans la prise en charge des leucémies à tricholeucocytes (sous les noms de spécialités LESTATINE® et LITAK®), la cladribine (commercialisée sous le nom de spécialité MAVENCLAD®) a obtenu une AMM en 2017 dans la prise en charge de patients souffrants d'une **forme très active de SEP-RR** ou **SEP-SP**, se définissant par la présence d'au moins un des deux critères suivants (189) :

- Survenue d'une poussée au cours de la précédente année, associée à la présence d'au moins 1 lésion rehaussée au gadolinium en T1 ou au moins 9 lésions T2, alors que le patient a déjà recouru à un autre traitement de fond.
- Survenue d'au moins deux poussées au cours de la précédente année, que le patient ait eu ou non, déjà recours à un autre traitement de fond.

Ce traitement sera indiqué en **seconde** ou **troisième intention** chez ces patients.

L'AMM de cette spécialité, indique une posologie assez complexe et originale. Le traitement s'effectue sur une durée de **2 ans**. Il se décompose en 2 cycles thérapeutiques de 1 an. Chaque cycle est défini par 2 semaines de traitements se décomposant à leur tour, en 2 sous-cycles d'une durée respective d'une semaine (une semaine au début du premier mois, et une semaine au commencement du deuxième mois). A chaque sous-cycle, le patient se verra administrer une dose de **10 à 20 mg** (1 à 2 comprimés) en prise unique, chaque jour pendant **4 à 5 jours**, en fonction de son poids corporel. Ainsi, chaque cycle annuel devra répondre à une posologie de **1.75mg/kg/an**, aboutissant à terme, à une dose cumulée de **3.5mg/kg sur 2 ans**.

Arrivé au bout des 2 ans de traitements, le patient sera laissé sans traitement pendant les deux années suivantes. Il appartiendra au neurologue référent, de décider, le cas échéant, de renouveler ou non le traitement (189).

L'efficacité de cette thérapeutique a, quant à elle, été déterminée par les résultats de deux études cliniques de phase III comparant l'efficacité de la cladribine *versus* placebo, en utilisant une méthodologie de randomisation en double aveugle. La principale différence entre ces 2 études réside dans la nature de la cohorte de sujets sélectionnés. L'étude **CLARITY** utilise une cohorte composée de patients atteints de forme active de SEP-RR pouvant évoluer vers une SEP-SP, tandis que l'étude **ORACLE MS** a utilisé une cohorte composée de patients ayant subi un SCI. Les modalités d'études et les données obtenues sont résumées dans le tableau suivant (Tableau 11) (190-191) :

	<i>Etude CLARITY</i>	<i>Etude ORACLE MS</i>
<i>Cohorte et durée de l'étude</i>	1326 patients atteints de forme active de SEP-RR susceptible d'évoluer vers une SEP-SP. Durée = 2 ans.	616 patients ayant présenté un SCI. Durée = 2 ans.
<i>Doses</i>	Posologie de l'AMM = Dose cumulée de 3.5mg/kg sur 2 ans	Posologie de l'AMM = Dose cumulée de 3.5mg/kg sur 2 ans
<i>Comparateur</i>	Placebo	Placebo
<i>Taux de poussées</i>	-58 %	Non étudié
<i>Progression de l'invalidité (score EDSS)</i>	-33 %	Non étudié
<i>Lésions réhaussées au gadolinium</i>	-86 %	Non étudié
<i>Lésions visible en signal T2</i>	-73 %	Non étudié
<i>Risque de conversion vers une SEP cliniquement définie</i>	Non étudié	HR (Hazard Ratio) du dosage 3.5 mg/kg = 0.33, IC 95 % [0.21-0.51], p <0.0001).

Tableau 12 : Résultats des études de phase III CLARITY et ORACLE MS, évaluant l'efficacité de la Cladribine dans la prise en charge de patients atteints de forme active de SEP-RR et des patients ayant subis un SCI (190-191)

Ainsi, l'étude CLARITY a bien démontré l'efficacité de cette thérapeutique dans la réduction de l'ensemble des paramètres cliniques, évaluant le degré d'atteinte et de progression des formes actives de SEP-RR (190). L'étude ORACLE MS démontre, quant à elle, l'efficacité de cette thérapeutique dans la prévention du risque de conversion d'un SCI en SEP cliniquement objectivée. Cependant, cette deuxième étude n'a pas été jugée comme suffisante pour conclure à l'obtention d'une extension d'AMM, dans la prise en charge de patients atteints de SCI (191).

Concernant la tolérance de ce produit de santé, il est observé l'apparition des mêmes effets indésirables que la plupart des traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs cités antérieurement. Ainsi, il sera nécessaire de réaliser une NFS + plaquettes avant l'instauration du traitement, afin d'écarter un potentiel terrain infectieux et/ou un trouble lymphopénique préexistant. Néanmoins, la fréquence et la gravité de ces effets restent très relatives. Ainsi, ce médicament présente une bonne tolérance compte tenu de sa classe thérapeutique (189).

Pour conclure, voici les différentes contre-indications qui s'opposent à la prescription de ce traitement (189) :

- ❖ Hypersensibilité au principe actif et/ou aux excipients
- ❖ Patient souffrant d'un terrain infectieux actif.
- ❖ Patient souffrant d'une immunodépression chronique (VIH, hépatite, tuberculose...) ou suivant un protocole de traitement par immunosuppresseur.
- ❖ Patient souffrant d'un processus tumoral.
- ❖ Patient atteint d'IR (Insuffisance Rénale) modérée à sévère (= clairance de la créatinine < 60 mL/min)
- ❖ Grossesse et allaitement (compte tenu de l'absence de données cliniques permettant d'évaluer la pertinence de ce risque, l'ANSM a contre-indiqué l'usage de cette thérapeutique dans cette situation, jusqu'à preuve du contraire).

1.2.3 Thérapeutiques Annexes (Utilisation Hors AMM)

Pour finir, nous allons conclure le chapitre des thérapeutiques, par la présentation de médicaments utilisés dans un cadre de prescription **hors AMM** dans la SEP. La plupart de ces traitements n'ont pas obtenu d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication, faute de preuve satisfaisante constatée lors des études cliniques comparatives menées aux quatre coins du globe. A cela, viennent également s'ajouter de nombreux problèmes de tolérance constatés, lors de l'utilisation de ces thérapeutiques, ce qui provoque plus globalement, un basculement défavorable de leur balance bénéfice-risque. Ainsi, ces traitements se voient prescrits exceptionnellement, en troisième ligne, chez des patients étant en situation d'échec thérapeutique, lorsqu'aucune alternative thérapeutique, ayant une AMM, n'est disponible. Nous allons ainsi présenter succinctement, les trois molécules les plus utilisées dans ce cadre de prescription : le **méthotrexate**, le **mycophénolate mofétil**, le **cyclophosphamide**.

En préambule, nous allons rappeler brièvement ce qu'est une prescription hors AMM, et quels sont les obligations qui en découlent.

Une prescription « hors AMM » correspond à tout médicament prescrit dans une indication non stipulée dans l'AMM du produit. Cette prescription est autorisée lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique médicamenteuse appropriée, pourvue d'une AMM ou d'une RTU (Recommandation Temporaire d'Utilisation). En prescrivant et délivrant cette molécule dans ce cadre d'utilisation, le praticien et le pharmacien engagent leur responsabilité respective de professionnels de santé. Ainsi, ils sont soumis à une obligation d'information vis-à-vis du patient. Ils doivent l'informer des tenants et aboutissants qui ont motivé cette volonté de prescription, ils doivent l'informer de la non-conformité de la prescription, des bénéfices et risques encourus, ainsi que du non-remboursement par l'assurance maladie, de ce produit de santé (192).

1.2.3.1 Méthotrexate

Le méthotrexate (MTX) appartient à la famille des antimétabolites. Cette molécule va inhiber une enzyme clé, intervenant dans le cycle de synthèse de l'acide folique : la **dihydrofolate réductase**. Ainsi, de par son mécanisme d'action, le méthotrexate va inhiber la production d'acide folique, ayant pour conséquence finale, une réduction de la synthèse d'ADN (193).

Ce produit de santé n'a pas réussi à mettre en exergue une amélioration significative dans la prise en charge de patients atteints de formes progressives de SEP (SEP-SP ; SEP-PP).

Néanmoins, il reste prescrit dans cette indication, dans de rares cas, lorsqu'aucune alternative thérapeutique efficace n'a pu être observée, chez certains patients. L'existence de ce protocole de soin est la conséquence de la publication d'une étude menée en 1995 (194). Ce travail utilisant une méthodologie de randomisation en double aveugle, a comparé l'utilisation du méthotrexate (posologie de **7.5mg/semaine**) *versus* un placebo, chez un panel de patients atteints de formes progressives de SEP. Les résultats n'ont illustré aucune efficacité significative sur la progression du handicap, imputable à cette thérapeutique. Néanmoins, il a été observé que la cohorte prenant du méthotrexate, avait montré une progression pathologique légèrement diminuée, comparé au groupe placebo. Aucune autre étude n'est venue appuyer ce propos. Néanmoins, compte tenu de ces résultats, certains neurologues se sont mis à prescrire cette molécule dans cette indication (20).

Enfin, en termes de tolérance, il est important de préciser que ce médicament engendre une panoplie d'effets indésirables très semblables aux traitements immunosuppresseurs évoqués précédemment (majoration du risque infectieux, trouble hématologique...). Ainsi, ce médicament est contre-indiqué en cas d'infection chronique grave, insuffisance rénale, hépatique et respiratoire. La grossesse et l'allaitement constituent également un motif de contre-indication à la prescription de ce produit de santé (193).

1.2.3.2 Mycophénolate Mofétil

Le mycophénolate mofétil est une molécule à action immunosuppressive, appartenant, comme le méthotrexate, à la famille des antimétabolites. Cette molécule va inhiber une enzyme clé, intervenant dans le cycle de synthèse de la guanine : **l'inosine monophosphate déshydrogénase**. Ainsi, de par son mécanisme d'action, le mycophénolate mofétil (commercialisé sous le nom de spécialité « Cellcept® ») va exercer une action cytostatique spécifiquement dirigée contre les cellules lymphocytaires, entraînant une immunodépression chez le sujet traité (195).

Ce médicament a obtenu une AMM dans la prise en charge préventive des rejets aigus d'organe, chez des patients ayant eu recours à une transplantation rénale, hépatique ou cardiaque. Cette thérapeutique est utilisée par quelques praticiens, dans la prise en charge de patients atteints de formes agressives de SEP-RR, de SEP-SP et de SEP-PP, en échec thérapeutique. La posologie employée est de **1 à 2g par jour**, en prise *per os*. Il n'existe aucune étude clinique fiable mettant en exergue l'efficacité de cette thérapeutique, dans cette indication et avec cette posologie. Néanmoins, certains praticiens, par sérendipité, ont fait état de résultats

prometteurs quant à l'amélioration de certains paramètres cliniques (réduction de la fréquence des poussées, et de la progression du handicap). Ainsi, l'usage de cette thérapeutique repose uniquement sur l'existence de faits observationnels, ayant une valeur scientifique de démonstration et de reproductibilité, mineure. Enfin, concernant la tolérance de ce produit, il est rapporté la présence de nausées/vomissements, troubles gastro-intestinaux, majoration du risque infectieux et tumoral. Pour terminer, une contraception efficace devra être mise en place avant l'instauration de la thérapeutique, et devra être maintenue jusqu'à 6 semaines après son arrêt (195).

1.2.3.3 Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est un **agent alkylant**, appartenant à la famille des moutardes azotées. Cette molécule, grandement employée dans le domaine de l'oncologie de par ses fonctions antimitotiques, va également être utilisée dans la prise en charge de nombreuses pathologies auto-immunes, grâce à sa fonction **d'immunosuppresseur**. En effet, le cyclophosphamide va agir en formant des liaisons covalentes (très résistantes) avec les brins d'ADN. Ainsi, ces liaisons vont constituer un obstacle à la réalisation des mécanismes de réplication et de transcription de l'ADN, entraînant à terme, l'apoptose d'un grand nombre de cellules. Parmi les types cellulaires impactés par ce mécanisme d'action, l'on retrouve notamment les LB, LT CD4⁺ et LT CD8⁺. C'est grâce à cela, que le cyclophosphamide exerce une activité immunosuppressive (196-197).

Ce médicament (commercialisé sous le nom de spécialité « ENDOXAN® »), est prescrit hors AMM, dans la prise en charge des **formes progressives de SEP** (SEP-SP et SEP-PP). Il est utilisé en seconde ou troisième intention, lorsque le patient est résistant à toutes les thérapeutiques précédemment pratiquées, et faisant l'objet d'une AMM dans cette indication. La posologie d'administration (dose et fréquence) ne fait l'objet d'aucun consensus dans la communauté médicale. Néanmoins, les remontées de terrain rapportent une posologie classique d'utilisation, de **500 à 750 mg/m²**, associée ou non à une corticothérapie (méthylprednisolone). Cette dose est administrée sous la forme d'une **perfusion**, renouvelée **tous les mois pendant 1 an**. Cette administration devient **bimestrielle** au cours de la **deuxième année**, puis **trimestrielle** au cours de **l'année suivante** (20).

Concernant l'efficacité de cette thérapeutique, très peu d'études viennent confirmer cet élément. La plus connue est une étude dénommée « PROMESS », qui a été menée dans la région bordelaise. En utilisant une méthodologie de randomisation en double aveugle, cette

équipe de chercheurs a comparé l'efficacité du cyclophosphamide (700 mg/m²) *versus* la méthylprednisolone chez 138 patients atteints de SEP-SP forme débutante, en prenant comme élément principal de comparaison, la progression du handicap (score EDSS). Ainsi, les résultats ont démontré que les patients traités par ENDOXAN®, présentaient un risque de progression du handicap, 2,4 fois moins élevé que la cohorte témoin (198). Néanmoins, compte tenu de la petitesse de l'échantillon et du manque de reproductibilité de ces résultats dans d'autres études, cela n'a pas abouti à une confirmation formelle de l'efficacité de la thérapeutique dans cette indication.

Ce médicament provoque des effets indésirables classiques de sa famille thérapeutique : alopecie, asthénie, nausées/vomissements, inflammation buccale, risque d'infection majoré. Ces effets indésirables sont temporaires et réversibles à l'arrêt du traitement. Plus spécifiquement, le cyclophosphamide peut entraîner une certaine toxicité vésicale pouvant aboutir à l'apparition de cystites hémorragiques, néoplasie vésicale... La grossesse et l'allaitement sont contre-indiqués avec la prise de ce traitement (196).

Après avoir présenté l'ensemble des thérapeutiques existantes, dans la prise en charge des différentes formes de SEP, nous allons, dans les prochains chapitres, proposer des algorithmes décisionnels thérapeutiques, permettant ainsi d'avoir une vision globale et concrète des différentes stratégies de soin établies, pour le traitement des multiples phénotypes de cette maladie.

1.3 Algorithmes Décisionnels Thérapeutiques dans la SEP-RR

En préambule, il est important de notifier que les différentes stratégies thérapeutiques que nous allons présenter, sont des propositions émanant de plusieurs avis d'experts, mais ne sont en aucun cas, de véritables guides de prescription. Actuellement, il n'existe pas de consensus scientifique établi sur l'édiction de telles stratégies thérapeutiques dans cette pathologie. C'est à ce titre, que ces propositions sont importantes, car en l'absence de recommandations formelles, elles constituent un outil d'aide à la prescription nécessaire, afin de bien appréhender la place de chaque thérapeutique dans la prise en charge de chaque cas patient.

Dans la prise en charge de la SEP-RR, la stratégie thérapeutique va se baser, dans la grande majorité des cas, sur une stratégie dite « **d'escalade** » (Figure 22) (199-200). Cette méthode consiste à appliquer plusieurs lignes de traitements successives (1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} ligne thérapeutique...).

La première ligne de traitement devra être appliquée le plus précocement possible, chez des patients en phase débutante de la maladie, afin de limiter l'extension des lésions et par voie de conséquence, la progression du handicap (principal marqueur de la qualité de vie du patient). Cette première ligne sera caractérisée par une efficacité modérée, associée à une très bonne tolérance, offrant ainsi, un très bon compromis entre sécurité d'emploi et bénéfices acquis. Dans cette première ligne, nous retrouvons principalement quatre molécules : les **IFN- β** , l'**AG**, le **Tériflunomide** et le **Diméthylfumarate**. La priorisation d'une des thérapeutiques par rapport aux autres, ne fait pas l'objet d'un consensus clair. Il s'agit d'un choix multifactoriel, dépendant notamment, des habitudes du prescripteur et de la volonté du patient (voie d'administration, complexité du protocole thérapeutique, effets indésirables potentiels, désir de grossesse ou non...). Par la suite, il sera absolument nécessaire de surveiller l'évolution des différents paramètres cliniques et radiologiques (IRM) chez les patients traités, afin de déterminer si le patient est jugé comme répondeur ou non, au traitement. Si le patient se retrouve en situation **d'échec thérapeutique** (évolution clinique défavorable, problème de tolérance majeure observé), le praticien aura alors le choix entre 2 stratégies : le **switch thérapeutique** (changer la molécule actuelle, par une autre molécule de 1^{ère} ligne) ou bien, l'**escalade thérapeutique** (passer directement à une molécule de 2nd ligne). Dans la majorité des cas, en pratique courante, c'est la 2^{ème} stratégie qui fera office d'option privilégiée.

La seconde ligne se caractérise par la présence de molécules présentant une efficacité bien plus prépondérante que les thérapeutiques de 1^{ère} ligne, mais en contrepartie, la tolérance de ces produits est bien plus instable. Ainsi, leur balance bénéfice-risque, les cantonne à une prescription en 2^{ème} ligne, chez des patients résistants aux 1^{ère} lignes de traitement. Dans cette strate thérapeutique, nous retrouvons 2 molécules : le **Natalizumab** et le **Fingolimod**. La priorisation d'un traitement par rapport à l'autre sera principalement dictée par la présence ou non d'anticorps **anti-JC** dans le sérum du patient (risque de développer une LEMP). En effet, cet effet indésirable majeur doit être absolument évité, ainsi, si le patient ne présente pas d'anticorps anti-JC dans son sérum, il pourra prétendre à l'administration du Natalizumab. A *contrario*, c'est le Fingolimod qui sera prescrit. Ce choix de prescription sera encore une fois, dépendant d'un certain nombre de facteurs propres au neurologue et au patient (voie d'administration, effets indésirables attendus...). Si le patient se retrouve, à nouveau, en échec thérapeutique, il pourra être envisagé un passage vers des thérapeutiques de 3^{ème} ligne.

La troisième ligne se définit par la présence de molécules présentant un profil d'efficacité toujours plus efficient, par rapport aux lignes de traitement antérieures. Néanmoins, leur profil de tolérance reste plus à risque que les molécules envisagées dans les lignes précédentes, ce qui légitime leur classification en 3^{ème} strate de traitement. Les molécules qui sont retrouvées à cet étage sont au nombre de 4 : **Mitoxantrone**, **Alemtuzumab**, **Ocrélizumab** et **Cladribine**. Ces médicaments sont destinés à des patients souffrants de forme RR avancée, en situation d'échec thérapeutique, suite à l'administration des précédentes strates médicamenteuses. Le choix de telle ou telle molécule au sein de cette même strate sera guidé par les mêmes paramètres que les lignes ultérieures (habitudes du neurologue, préférences du patient...). Si le patient se retrouve malgré tout, en échec thérapeutique, il sera prioritairement conseillé d'employer un **switch thérapeutique** avec une molécule du même groupe, car la prochaine ligne de traitement constitue la dernière alternative thérapeutique existante sur le marché : la **TMO** (Transplantation de Moelle Osseuse). Le recours à cette dernière ligne doit être au mieux, évité, au pire, retardé le plus possible, de par son caractère invasif et iatrogène majeur. Ainsi, il sera conseillé d'épuiser l'ensemble des thérapeutiques de 3^{ème} ligne avant d'entamer l'escalade vers cette ultime solution.

Enfin, chez des patients atteints par des **formes RR très actives** dès le départ, un grand nombre de spécialistes recommande la en place d'une **stratégie d'induction thérapeutique**. Cette stratégie consiste à employer une thérapeutique plus agressive en termes d'efficacité afin de limiter le plus possible, la progression fulgurante de la maladie et ainsi limiter la survenue d'un handicap précoce chez ces patients. On va donc directement sauter une ligne de traitement, pour entamer un traitement de 2nd ou 3^{ème} ligne, selon l'avancement de la maladie chez ce patient. La vérification régulière des différents paramètres cliniques et radiologiques sera absolument nécessaire chez ces patients, car un éventuel échec thérapeutique sous traitement de 2nd ou 3^{ème} ligne, sera vraisemblablement synonyme d'une transformation de la pathologie vers une forme secondairement progressive (199-200).

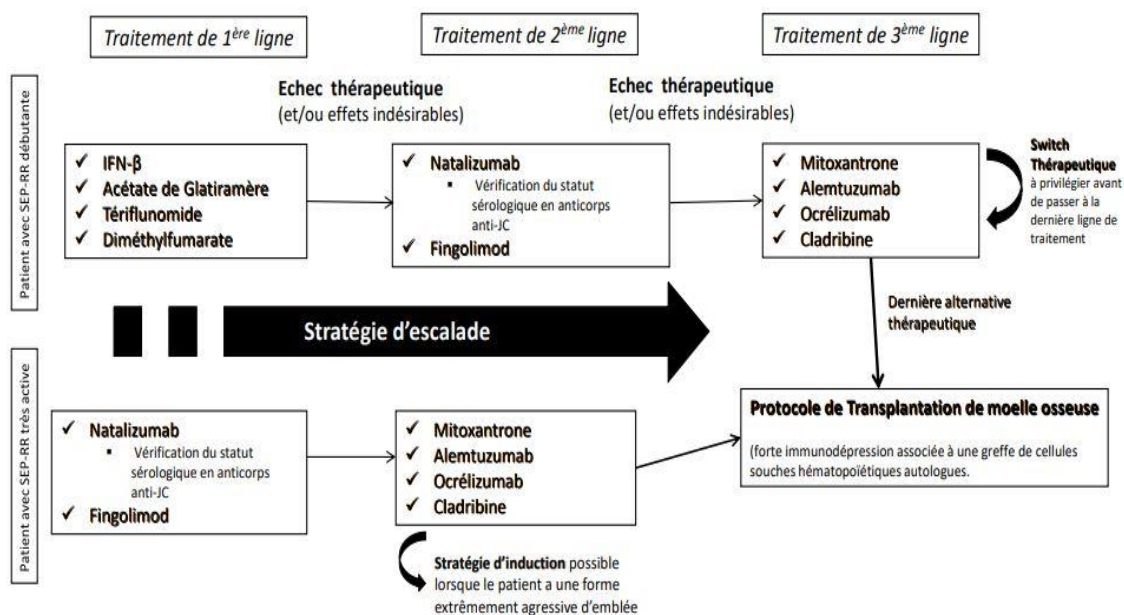


Figure 22 : Algorithme décisionnel thérapeutique dans la prise en charge des patients atteints de SEP-RR (199-200)

1.4 Algorithmes Décisionnels Thérapeutiques dans les SEP Progressives (SEP-SP, SEP-PP)

Les formes progressives (SEP-SP et SEP-PP) se caractérisent par une moindre prépondérance du caractère inflammatoire par rapport aux formes RR classiques. Ainsi, une grande partie des thérapeutiques employées précédemment dans le traitement des formes RR, seront inefficaces dans ces nouvelles indications. La prise en charge des formes progressives va donc se révéler plus fastidieuse, compte tenu de la faiblesse quantitative de l'arsenal thérapeutique préexistant. Encore une fois, il n'existe pas de consensus global sur la stratégie thérapeutique à employer dans la prise en charge de ces formes de SEP. Néanmoins, nous allons tenter de synthétiser l'ensemble des données de terrain, afin d'élaborer un schéma thérapeutique efficace et cohérent avec les recommandations officielles des autorités de santé (ANSM et HAS).

Tout d'abord, nous allons commencer par la prise en charge des patients atteints de formes **secondairement progressives** (SEP-SP). Lorsque les patients présentent des formes SP avec des poussées surajoutées, seul le **Betaféron®** (IFN-β-1b) peut être prescrit en 1^{ère} intention, car il est le seul à avoir entraîné une modeste amélioration des symptômes cliniques chez les patients traités dans cette indication (20). En cas d'échec thérapeutique, deux molécules pourront être prescrites en seconde intention : la **Cladribine** et le **Mitoxantrone**.

Ces deux traitements s'adressent à des patients relativement jeunes, ayant une phase progressive récente, avec, si possible, une activité surajoutée (clinique ou IRM). Ces molécules ne sont pas recommandées, lorsque le patient présente un stade de handicap avancé (caractérisé par un score EDSS ≥ 6.5) (157). Par la suite, si le patient se retrouve encore une fois, en échec thérapeutique, une ultime ligne de traitement pourra être employée. Cette troisième ligne se caractérise par l'usage de médicaments immunosuppresseurs, en prescription **hors AMM**, et dans une utilisation principalement compassionnelle, compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique ayant une AMM dans cette indication. On retrouve notamment le **Cyclophosphamide** (chez des patients jeunes, en phase progressive récente, avec un EDSS ≤ 6.5), le **Mycophénolate Mofétil** et le **Méthotrexate**. (198).

Enfin, dans la prise en charge des patients atteints de formes **primairement progressives** (SEP-PP), l'arsenal thérapeutique se voit encore plus restreint, ce qui limite d'autant plus les options thérapeutiques à envisager. Dans cette indication, l'**Ocrélizumab** représente une véritable révolution thérapeutique. Depuis 2019, il fait l'objet d'une recommandation en 1^{ère} intention dans le traitement des formes PP, avec des résultats très satisfaisants (187). En cas d'échec thérapeutique, les praticiens pourront se reporter sur une deuxième ligne composée de la **Mitoxantrone**. Cette molécule est recommandée, en seconde intention, chez des patients présentant une SEP-PP d'évolution très rapide, définit par :

- Une aggravation ≥ 2 points d'EDSS, durant l'année en cours,
- Et au moins, une lésion rehaussée au gadolinium à l'IRM.

En dehors de cette indication, la Mitoxantrone, n'a pas montré d'efficacité significative et ne sera pas soumise à remboursement par l'assurance maladie (prescription hors AMM) (157). Pour finir, si le patient se retrouve encore une fois, en échec thérapeutique, il existera une dernière ligne de traitement identique à celle évoquée précédemment, dans la prise en charge des SEP-SP : prescription **hors AMM** de traitements **immunosuppresseurs**, dans un cadre compassionnel, en l'absence d'alternative thérapeutique ayant une indication pour ce phénotype particulier de SEP. On y retrouve le **Cyclophosphamide**, le **Mycophénolate Mofétil** et le **Méthotrexate** (198). En conclusion, quel que soit le phénotype de SEP dont il est question, la priorisation d'un traitement par rapport à un autre devra majoritairement reposer sur l'appréciation du neurologue par rapport au contexte clinique et à la volonté du malade, afin de déterminer quelle thérapeutique aura la meilleure balance bénéfice-risque dans chaque situation.

2 Prise en charge Symptomatique de la SEP

Après avoir présenté l'ensemble des protocoles thérapeutiques employés dans la prise en charge étiologique de la SEP, nous allons désormais étudier les différentes thérapeutiques utilisées dans la prise en charge symptomatique de cette pathologie.

Comme nous avons pu le voir précédemment dans ce travail, de par son étiologie, la SEP est une maladie causant l'apparition d'une multitude de symptômes extrêmement variés et pouvant impacter très fortement la qualité de vie des sujets atteints. Ainsi, la résolution de l'ensemble de ces troubles (spasticité, douleur, locomotion, fatigue, la fatigue, syndrome dépressif...) est devenue un élément primordial dans la prise en charge globale des patients atteints. La pluridisciplinarité est le composant central qui structure la globalité de ce processus de soin. L'efficacité de cette prise en charge repose sur l'intervention d'un panel varié de professionnels de santé, ayant des compétences spécialisées et complémentaires permettant ainsi d'envisager les meilleures thérapeutiques, dans un contexte précis, de manière ciblée, pour chaque patient. Parmi ces intervenants de choix, nous retrouverons notamment des kinésithérapeutes, psychologues, neurologues, orthophonistes, orthoptistes, ergothérapeutes, spécialistes de la douleur, rééducateurs spécialisés, pharmaciens, médecin généraliste, etc...

2.1 PEC de la Spasticité

La spasticité se définit comme une réaction d'exacerbation du tonus musculaire, se traduisant par l'apparition de spasmes, contractures, sensations de rigidité musculaire localisée principalement au niveau des membres inférieurs. On estime que ce trouble affecte environ 80 % des sujets atteints de SEP. Son risque d'apparition augmente avec l'âge du patient et de la pathologie. Elle possède divers degrés d'extension (locale → généralisée) et peut entraîner une altération majeure de la qualité de vie des patients, notamment en réduisant leur autonomie (201).

Concernant le traitement médicamenteux, on retrouve principalement deux molécules myorelaxantes, qui possèdent une AMM dans le traitement des troubles spastiques : le **Baclofène** et le **Dantrolène** (202-203).

- **Baclofène** : analogue structural du GABA (acide γ -aminobutyrique). Commercialisé sous le nom de spécialité « LIORESAL® », ce médicament exerce une activité myorelaxante d'origine centrale, permettant la diminution des contractures douloureuses chez les patients atteints de SEP. La posologie sera adaptée par le

praticien de manière progressive et avec une dose qui sera individualisée pour chaque patient (dose initiale : 15mg/jour → dose optimale : 30 à 80mg/jour). La présence d'une insuffisance d'organe devra inciter à une réévaluation du traitement (diminution ou arrêt définitif). Néanmoins il ne faudra jamais arrêter brutalement ce traitement (risque de décompensation neurologique) (202).

- Dantrolène : Commercialisé sous le nom de spécialité « DANTRIUM® », ce médicament exerce une activité myorelaxante périphérique affectant uniquement les muscles striés rattachés au squelette. Son action myorelaxante est ainsi plus ciblée et moins iatrogène. Compte tenu de son hépatotoxicité, ce médicament sera contre-indiqué chez les patients IH (insuffisants hépatiques). Une surveillance biologique hépatique devra être instaurée régulièrement en cas de prise prolongée. Son administration suivra les mêmes recommandations que le baclofène (dose individualisée progressive et jamais d'arrêt brutal). La dose de départ sera de 25mg/jour en plusieurs prises quotidiennes et pourra être augmentée par des paliers progressifs de 25mg jusqu'à la dose maximale de 400mg/jour (203).

Ces deux traitements peuvent provoquer un effet sédatif non négligeable. Il sera donc nécessaire de bien évaluer leur balance bénéfice-risque car, ils peuvent provoquer une majoration des troubles de l'équilibre et de la mobilité. Le baclofène aura également la capacité d'abaisser le seuil épiléptogène, il faudra donc le tenir à l'écart des patients épileptiques.

D'autres molécules telles que la gabapentine, ou certaines benzodiazépines (diazépam, clonazépam) entraînent également une légère diminution de la spasticité. Néanmoins, elles sont prescrites dans un cadre hors AMM, car leur efficacité n'a pas pu être suffisamment mise en exergue pour qu'elles fassent l'objet d'une AMM dans cette indication.

Une alternative innovante, sous forme de spray buccal, a obtenu une AMM en France en 2014 dans cette même indication. Le **SATIVEX®**, agoniste partiel des récepteurs CB1 et CB2 (cannabinoïdes) a réussi à démontrer son efficacité dans la diminution des contractures musculaires d'origine centrale et périphériques. Néanmoins, ce produit n'a toujours pas réussi à être commercialisé sur le territoire français, faute d'accord entre la CEPS (Comité Economique Des Produits de Santé) et le laboratoire producteur (204).

Dans des cas plus avancés, chez des patients souffrants de spasticité focale prépondérante, un protocole de soin à base **d'injections de toxine botulique**, a démontré une bonne efficacité

dans cette indication. L'effet obtenu a une rémanence évaluée à environ 3 mois. Si cette spasticité a un caractère plus diffus, il sera envisagé la possibilité d'administrer, par voie **intrathécale**, du **baclofène**, par le biais d'une pompe installée au niveau de l'abdomen, en position sous-cutanée. Plus couramment utilisé chez des personnes ayant perdu leur autonomie de mouvement, ce protocole de soin a également démontré son intérêt, en préventif, chez des personnes dont les capacités motrices sont toujours fonctionnelles (20).

Enfin, une grande partie de la prise en charge des troubles spastiques, repose sur des traitements **non médicamenteux**. La principale thérapeutique ayant prouvé son efficacité dans ce domaine est : la **kinésithérapie**. Le travail du kinésithérapeute va majoritairement s'axer sur 2 types d'exercices (205) :

- La mise en place d'étirements et de postures sollicitant tous les muscles dits « raides ».
- Un travail de renforcement musculaire (travail de charge, travail contre résistance manuelle, travail excentrique...).

Cette thérapeutique ne permettra pas d'empêcher l'évolution des troubles spastiques au long cours, néanmoins elle ralentira l'avancement du processus, en évitant la pérennisation de la rétraction musculaire. L'usage du froid (séance de cryothérapie) va également potentialiser l'effet bénéfique sur la spasticité, de ces différents exercices (205). Pour finir, chez certains patients souffrants de dystonies spastiques, la prescription de chaussures orthopédiques et/ou d'orthèses sera fortement recommandée (20).

2.2 PEC de la Douleur

La douleur est un élément rarement pris en compte dans l'évaluation de la gravité de la SEP (non inclus dans le score EDSS). Cependant, elle s'avère être, un des symptômes les plus fréquemment rencontrés, dès le début de la maladie (74% des patients s'en plaignent dès l'établissement du diagnostic). A cela s'ajoute le fait, qu'elle impacte grandement la qualité de vie des sujets atteints (206). La sensation douloureuse, dans la SEP, peut s'exprimer de multiples façons bien distinctes, ayant pour chacune d'entre elles, une prise en charge différente. Ainsi, il conviendra donc, en premier lieu, d'identifier précisément de quel type de douleur il s'agit, afin que l'on puisse mettre en place, un protocole thérapeutique efficient. Les principales douleurs rencontrées dans la SEP sont, dans l'ordre décroissant : céphalées migraineuses (43%), douleurs neuropathiques (26%), douleurs nociceptives somatiques (20%), spasmes douloureux (16%), phénomène de Lhermitte (15%) et névralgie du trijumeau (4%)

(207). La première mesure à entreprendre, sera donc, le diagnostic précis de la douleur rencontrée par le patient. Dans un second temps, nous pourrons appliquer le protocole thérapeutique adapté :

- ❖ Douleurs neuropathiques : plusieurs thérapeutiques peuvent être envisagées dans cette indication. On retrouve notamment la prescription, en **première intention**, d'une **monothérapie** composée d'antidépresseurs tricycliques (Amitriptyline [LAROXYL®]), d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et/ou noradrénaline (Duloxétine, Venlafaxine...) et des antiépileptiques (Prégabaline, Gabapentine, Clonazépam). L'utilisation d'antalgiques de palier 2 et 3, pourra également être envisagée, en fonction de la gravité des douleurs perçues (tramadol, opioïdes forts). En cas de résistance à la thérapeutique employée, il sera recommandé d'effectuer, en **seconde intention**, une **bithérapie** (antidépresseurs tricycliques – gabapentine ; gabapentine – opioïdes...). L'escalade vers une trithérapie sera envisageable, en cas d'échec thérapeutique (208).
- ❖ Douleurs paroxystiques (signe de Lhermitte, névralgie du trijumeau) : il sera recommandé d'utiliser, en **première intention**, une molécule antiépileptique spécifique (action sur les canaux sodiques) : la **Carbamazépine** [Tégréto®]. La neurostimulation électrique est une thérapeutique potentielle, qui demeure encore au stade de l'évaluation clinique (209).
- ❖ Céphalées migraineuses : en premier lieu, il faudra bien distinguer une migraine (douleur unilatérale rétro-orbitaire), d'une céphalée classique, de tension par exemple (douleur diffuse, généralement de localisation frontale). La migraine devra faire l'objet d'une prise en charge combinant, traitement de crise et thérapeutique de fond. En **1^{ère} intention**, si le patient ne présente aucune contre-indication, il sera prescrit un **AINS** (anti-inflammatoire non stéroïdien) (aspirine, naproxène, ibuprofène, kétoprofène...) pour traiter la **crise migraineuse**. Si cette première ligne de traitement s'avère inefficace, il sera prescrit une molécule appartenant à la famille des **triptans** (prise dès les premiers signes évoquant la survenue d'une migraine, soit maximum 1 heure après le début des premiers signes douloureux de faible intensité). Par la suite, en fonction des résultats obtenus, un **traitement de fond** pourra être instauré. Ce traitement sera principalement composé, en 1^{ère} ligne, de **bétabloquants** (propranolol, métoprolol...). Les autres céphalées non migraineuses ne seront sujettes qu'à un traitement de crise

composé de paracétamol et/ou d'AINS (210). L'ensemble de ces céphalées peuvent également être prises en charge par le biais de nombreuses **thérapeutiques non médicamenteuses**. On citera notamment, l'usage de la relaxation, de l'hypnose, du biofeedback et de nombreuses thérapies cognitivo-comportementales, permettant de limiter les épisodes de vasoconstriction-vasodilatation cérébrales, à l'origine de ces troubles.

- ❖ Douleurs secondaires aux traitements de fond : l'administration des traitements de fond (principalement par voie injectable) peut engendrer, chez certains patients, certains désagréments (céphalées, douleurs au point d'injection...). Il pourra être entrepris diverses mesures préventives et correctives afin de limiter l'incidence de ces effets iatrogènes : administration préventive d'antalgiques antipyrétiques, variation des sites d'injections...

Les douleurs liées aux troubles spastiques ayant déjà été développées, elles ne feront pas l'objet d'un rappel dans cette partie. Enfin, il sera très important d'inclure des soins de *nursing*, chez des patients souffrants d'un fort handicap, limitant leur liberté de mouvement.

La prise en charge de la douleur nécessite donc une coopération efficiente entre les professions de santé. On évoquera notamment le triptyque neurologue - médecin généraliste – infirmier, qui semble essentiel, pour apprécier avec justesse, la dimension qu'occupe la douleur, dans le quotidien du patient.

2.3 PEC de la Fatigue

La fatigue est un trouble majeur chez les patients atteints de SEP. En effet, elle n'affecterait pas moins de 80 % des sujets atteints (dont environ 70 % d'entre eux, considèrent qu'elle entrave considérablement leur qualité de vie au quotidien) (211). C'est un trouble qui est relativement difficile à appréhender de par les multiples étiologies qui peuvent en être la cause. Cette fatigue peut être directement liée au mécanisme physiopathologique de la SEP (l'explication physiologique reste, pour l'instant, méconnu) ; mais elle est peut être également secondaire à d'autres troubles : douleurs répétitives, troubles de la spasticité diurnes et nocturnes, troubles dépressifs ou de l'humeur, troubles du sommeil... Il s'agira donc, dans un premier temps, **d'identifier l'étiologie** à l'origine de cette fatigue, afin de pouvoir la prendre en charge. Si le traitement de l'étiologie ne suffit pas à estomper la présence de ce symptôme, il sera éventuellement possible, de traiter la fatigue avec des thérapeutiques spécifiquement conçues pour cette indication (212).

La première étape sera donc d'identifier l'étiologie causale de cette fatigue, afin de la traiter en priorité. Il sera donc très important que les praticiens de santé soient à l'écoute des patients afin qu'ils puissent très rapidement détecter des signes évocateurs de troubles dépressifs, troubles du sommeil, douleurs, spasticité... Si un ou plusieurs de ces troubles sont détectés chez le patient, il sera nécessaire de mettre en place un protocole thérapeutique adapté, afin de prendre en charge ce trouble causal. Le traitement des troubles anxiodépressifs, ne sera pas abordé dans cette partie, car il fera l'objet d'un chapitre dédié dans les pages suivantes. Le traitement des affections douloureuses et spastiques a déjà été précédemment évoqué. Les troubles du sommeil peuvent avoir de nombreuses sources. Ils sont souvent liés à la présence de douleurs, d'anxiété, de troubles urinaires nocturnes, causant ainsi, une perturbation de l'endormissement et des réveils nocturnes incessants. Tout cela peut aboutir à une dérégulation de la chronobiologie du patient (dysfonctionnement du cycle du sommeil) causant une fatigue prépondérante, chez les patients atteints. Encore une fois, il s'agira d'identifier l'étiologie, à la base de ces troubles nocturnes, ce qui permettra d'engager une thérapeutique spécifique à chaque agent causal (212).

Lorsque ce travail d'identification et de traitement des étiologies primaires, a été effectué, et qu'aucune amélioration notable n'a pas été signalé chez le patient, il conviendra d'utiliser des thérapeutiques ciblant directement la fatigue, en elle-même. Parmi ces traitements, on retrouve deux molécules : l'**Amantadine** et la **Modafinil**. Ces 2 thérapeutiques sont celles qui sont les plus prescrites, en pratique courante, mais ne font l'objet d'aucune AMM dans cette indication.

- L'**Amantadine** [MANTADIX®], est une molécule possédant une AMM dans la prise en charge des infections respiratoires dues au virus influenzae A (prophylaxie antigrippale) mais également dans le traitement des troubles parkinsoniens, de par son activité pro-dopaminergique. Les mécanismes chimiques et physiologiques qui sous-tendent ses effets, restent encore incompris. En pratique courante, certains spécialistes, utilisent cette molécule pour traiter la fatigue des patients SEP. La posologie classiquement utilisée est de **100mg en 2 prises** quotidiennes *per os* (213). De nombreuses études randomisées *versus* placebo ont essayé de démontrer son efficacité dans cette indication (214). Une grande majorité d'entre elles (7 études) ont conclu à une efficacité modérée de cette thérapeutique dans la prise en charge de la fatigue. Cependant, plusieurs facteurs méthodologiques viennent entacher la pertinence de ces résultats (cohorte très petite en nombre, études de courtes durées (3 à 6 semaines)).

Ainsi, l'ANSM n'a pas conclu à des données d'efficacité assez probantes pour adjuger la publication d'une AMM pour l'amantadine dans cette indication.

- Le **Modafinil** [MODIODAL®] est un médicament psychostimulant puissant utilisé dans la prise en charge des somnolences excessives chez des patients souffrant de narcolepsie. Le mécanisme d'action en cause, est pour l'instant, non élucidé. En pratique courante, il est utilisé contre la fatigue, avec une posologie de 200 à 400mg/jour en 2 à 3 prises quotidiennes (215). Cette thérapeutique ne fait l'objet d'aucune AMM dans cette indication, car 2 études récentes (randomisées *versus* placebo) ont démontré qu'il n'existait aucune différence significative sur la prise en charge de la fatigue, entre des patients traités par modafinil et le groupe témoin (placebo) (216). Ainsi, sa prescription dans cette indication, tend à disparaître avec le temps.

Par la suite, d'autres molécules ont été mises en exergue, dans la prise en charge de cette indication. Parmi elles, on évoquera notamment la L-carnitine, l'aminopyridine ou encore l'aspirine. Néanmoins, le niveau de documentation scientifique et de retour d'expérience clinique, n'est que trop faible pour pouvoir apprécier l'efficacité de ces thérapeutiques pour traiter la fatigue. Ainsi, elles restent déconseillées dans cette indication, faute de preuves tangibles (20).

Enfin, associée à cette prise en charge médicamenteuse, il coexiste une approche non pharmacologique nécessitant l'implication de nombreux professionnels de santé variés (spécialistes en médecine physique, psychologues, ergothérapeutes, psychomotriciens). Cette thérapeutique non médicamenteuse se décompose en plusieurs éléments :

- La pratique de **multiples exercices physiques** en situation d'aérobic semble être bénéfique dans la prise en charge de cette fatigue. En effet, une étude multicentrique randomisée en double aveugle, a comparé l'incidence de la fatigue, chez 3 groupes de patients atteints de SEP-RR (groupe 1 : pratique d'une activité physique encadrée par un coach de fitness ; groupe 2 : pratique du yoga ; groupe 3 : aucun exercice physique). Les résultats ont démontré que les 2 premiers groupes avaient une incidence de la fatigue, deux fois moins élevée que le groupe ne pratiquant aucune activité physique (217). Ainsi, il faudra mettre en place une série d'exercices physiques fractionnés (travail de verticalisation, marche sur tapis roulant, vélo d'appartement...) qui

permettront de réadapter le corps à la gestion de l'énergie et de potentialiser son endurance.

- L'implication des **thérapies cognitivo-comportementales** semble également jouer un rôle important dans la prise en charge de ce trouble. Effectivement, il est mis en place un ensemble de programmes éducatifs (en partenariat avec des ergothérapeutes, des psychomotriciens et des psychologues), visant à optimiser l'organisation des journées de travail et de repos, afin de limiter l'importance de cette fatigue au quotidien pour le patient. Ainsi, un véritable échange va se mettre en place entre les soignants et le patient, pour déterminer, au cas par cas, quelles sont les activités à prioriser et quelles sont celles qui peuvent être remises en question, selon leur degré d'importance et les répercussions physiologiques, qu'elles engendrent. Un appui des ergothérapeutes est tout à fait souhaitable, afin de pouvoir adapter l'équipement du quotidien aux contraintes physiques qui s'imposent au patient, notamment lorsque l'intéressé exerce toujours une activité professionnelle (218).

2.4 PEC des Troubles Anxiodépressifs

Comme nous avons pu le voir précédemment dans ce travail, les troubles anxiodépressifs sont très fréquemment rencontrés chez les patients souffrants de SEP. Ils apparaissent, la plupart du temps, relativement tôt dans la maladie, dès l'annonce du diagnostic. Ils sont à l'origine d'une détérioration considérable de la qualité de vie et de la volonté de traitement des sujets atteints. De ce fait, il est absolument primordial de les détecter, les évaluer et les prendre en charge le plus tôt possible. Nous serons relativement succinct quant aux éléments thérapeutiques intervenants dans la prise en charge globale de ces troubles. Effectivement, ils relèvent de la prise en charge habituelle des troubles anxiodépressifs, avec l'usage de **molécules anxiolytiques**, des **antidépresseurs** (tricycliques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et/ou de la noradrénaline), ainsi que d'une série **d'analyses psychologiques et comportementales** permettant d'identifier les causes psychologiques sous-jacentes à l'expression de ce phénomène anxiodépressif. Le principal élément à retenir est que cette prise en charge, repose majoritairement sur le travail collaboratif de deux professions de santé que sont les **médecins psychiatres** et les **psychologues**. Cette collaboration interdisciplinaire est la clé de voute de la réussite de cette prise en charge. Elle doit être efficace et pro-active, afin que le patient puisse bénéficier de thérapeutiques (médicamenteuses et non pharmacologiques) complémentaires, qui couvrent l'ensemble de ses besoins.

2.5 PEC des Troubles de la Locomotion

2.5.1 Troubles de la Marche

Les altérations de la marche restent le symptôme le plus caractéristique de cette maladie. Dès l'annonce du diagnostic, la grande majorité des patients redoute énormément l'apparition de ces troubles, car ils représentent un déclin progressif de leur autonomie. Néanmoins, contrairement aux autres troubles cités précédemment, l'altération de la marche n'arrive que tardivement dans l'histoire de la maladie, pour la plupart des patients. En effet, ces troubles prennent de plus en plus d'ampleur au fur et à mesure du temps, lorsque les atteintes neuronales s'accumulent. Il est donc primordial d'identifier et d'évaluer, dès le diagnostic, l'ensemble de ces troubles, afin de pouvoir instaurer une prise en charge globale rapide de ces altérations, et d'ainsi, limiter leur progression et la perte d'autonomie qui en découle. L'atteinte de la marche est multifactorielle dans la SEP. Elle va s'exprimer de façon différente d'un patient à l'autre, que cela soit dans son moment de survenue ou bien dans sa sévérité. Elle peut être le résultat d'une faiblesse musculaire, d'un déficit moteur, d'un trouble spastique, d'une atteinte sensitive, visuelle et/ou cérébelleuse (équilibre...). En conséquence, il faudra apporter une attention toute particulière au diagnostic étiologique de ces troubles locomoteurs, afin de pouvoir les traiter efficacement (20). De plus, il sera nécessaire de réévaluer fréquemment les capacités ambulatories des patients, afin de juger de leur évolutions et de l'éventuelle efficacité des thérapeutiques employées. A l'instar des autres troubles décrits dans ce travail, la gestion des atteints déambulatories fera également l'objet d'une prise en charge multidisciplinaire mêlant notamment neurologues, psychomotriciens, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, rééducateurs spécialisés, spécialistes en médecine physique et réadaptation.

La **rééducation analytique et fonctionnelle** sera le principal axe de traitement employé dans la prise en charge, au long cours, des troubles locomoteurs. Cette thérapeutique va reposer sur un ensemble varié de mesures physiques et techniques :

- Travail de **renforcement musculaire, d'équilibre et d'endurance** (marche sur tapis roulant, vélo d'appartement...). Un travail de la station debout, statique et dynamique, associé à une gestion de la fatigabilité, en situation d'exercice physique prolongé (219).
- Travail de **réadaptation aux activités du quotidien** : toilette, activité ménagère prendre le bus, les transports en commun, monter ou descendre les escaliers, faire ses

courses...). Cet exercice permet de rompre l'isolement social des patients et de recouvrir une partie de leur autonomie (205).

- Selon la gravité du handicap, il pourra être envisagé le recours à diverses **aides techniques** permettant de faciliter les gestes du quotidien. Ces dispositifs concerneront principalement le domicile du patient, mais pourront également s'étendre à la voiture, au lieu de travail, etc... Pour ce faire, il faudra faire appel à un ergothérapeute qui viendra à domicile évaluer les besoins du patient et proposer une gamme d'aides techniques adaptées. Parmi ces dispositifs, on peut citer notamment : des tabourets à roulettes, une commande d'accélérateur au volant, des enfile-bouton, des broches long manche, des enfile-chaussettes, des guides doigts pour la saisie informatique sur clavier, des ouvre-bocaux ou bouteilles, des tapis anti-dérapants. Enfin, il sera également possible d'avoir recours à des dispositifs médicaux spécifiques des troubles locomoteurs : simple ou deux cannes simples, béquilles, embouts de cannes « étoilés », déambulateur avec ou sans roulettes, orthèses de type releveur, orthèse anti-recurvatum, fauteuil roulant manuel ou électrique. Le choix de chacun de ces dispositifs, devra faire l'objet d'une concertation entre l'équipe de rééducation et le patient, afin de coller au mieux aux besoins du patient (205).

Additionnellement à tout cela, vient s'ajouter une prise en charge médicamenteuse spécifique. En effet, en juillet 2011, une molécule nommée **Fampridine** (commercialisée sous le nom de spécialité « FAMPYRA® »), a obtenu une AMM dans la prise en charge des atteintes de la marche, chez des patients atteints de SEP et présentant un score EDSS compris entre 4 et 7 (220). Cette molécule, inhibitrice des canaux potassiques voltage-dépendants, va provoquer une amélioration des phénomènes de conduction électrique, notamment au niveau des potentiels d'action neuronale. Ainsi, la transmission de l'influx nerveux reste effective et continue de stimuler le système musculosquelettique, nécessaire à la posture et à la déambulation. La posologie recommandée est de **10mg matin et soir** en prise *per os* (forme comprimé), en dehors des repas (221). Deux études cliniques de phase III, ont permis d'apporter des réponses quant à l'efficacité de cette thérapeutique. Utilisant une méthodologie en double aveugle *versus* placebo, ces 2 travaux rapportent une amélioration des troubles locomoteurs chez environ 50 % des patients traités, *versus* 10 % pour la cohorte témoin. A cela s'ajoute le fait, qu'une amélioration de 25 % de la vitesse de marche a été constatée chez les patients traités (222-223). C'est en s'appuyant sur les résultats de ces deux études, que les autorités de santé ont accordé une AMM au FAMPYRA® dans cette indication. La tolérance

de ce traitement est jugée plutôt bonne. Il persiste quelques effets indésirables peu fréquents de type céphalées, dorsalgies, manque de sommeil, majoration de douleurs neuropathiques... La présence de l'un de ces symptômes pourra restreindre son utilisation sur le long cours. Néanmoins il est important de mettre l'accent sur trois risques, bien plus importants, auxquels peut s'exposer la prise de ce médicament : la majoration des crises épileptiques et l'altération des fonctions rénales et cardiaques. Ainsi, l'utilisation de cette thérapeutique sera contre-indiquée chez des patients **épileptiques, insuffisants rénaux** et/ou présentant une **arythmie cardiaque** (221). Au niveau technico-règlementaire, la prescription de ce médicament sera restreinte aux neurologues. Le patient devra effectuer un bilan rénal + ECG + épreuve de marche chronométrée avant l'instauration du traitement. La primo-prescription ne devra pas excéder une durée de 14 jours, afin que l'on puisse apprécier la balance bénéfice-risque du traitement chez le patient. Le neurologue réévaluera l'épreuve de marche chronométrée, pour constater l'éventuel bénéfice clinique apporté par la molécule. Si aucune amélioration n'est observée, le protocole de soin sera stoppé (220).

2.5.2 Ataxie et troubles cérébelleux

Les troubles ataxiques et cérébelleux ont plusieurs points en commun avec les altérations de la marche. Premièrement, ils possèdent la même cinétique d'apparition et d'évolution (leur incidence augmente avec l'âge de la maladie). De plus, tout comme les troubles de la déambulation, ils constituent, à terme, une altération prépondérante de la qualité de vie du patient (notamment par la perte d'autonomie qu'ils engendrent). Les troubles ataxiques et cérébelleux s'expriment globalement, par la survenue de symptômes typiques : tremblements, problèmes de coordination motrice, trouble de l'équilibre, chutes, vertiges... Ces symptômes doivent alerter les professionnels de santé, et nécessitent, dès lors, une exploration et une évaluation en détail, afin de fixer le degré de l'atteinte et en conséquence, choisir une thérapeutique adaptée. Une fois, le diagnostic posé, et le protocole de soin engagé, il sera indispensable d'effectuer un suivi régulier, afin d'observer l'évolution de ces troubles et ainsi, juger l'efficacité de cette thérapeutique (20).

L'arsenal thérapeutique pouvant être utilisé dans ces différents troubles reste extrêmement restreint. Pour les troubles ataxiques, **aucune molécule** n'a pu démontrer d'efficacité significative. La prise en charge de ce trouble reposera principalement sur une **limitation des risques iatrogènes** pouvant être causés par d'autres traitements. Il faudra donc être attentif à la prescription de molécule pouvant engendrer d'éventuels troubles de l'équilibre, asthénie ou anomalies psychomotrices.

Concernant la prise en charge des troubles cérébelleux, **quelques molécules** sont utilisées en pratique courante (propranolol, topiramate, primidone, isoniazide, fampridine...). Néanmoins, aucune d'entre elles n'a pu démontrer d'efficacité significative dans l'amélioration de ces symptômes. Ainsi, elles feront l'objet d'une prescription hors AMM et ne seront pas remboursées par l'assurance maladie (20). **L'injection de toxine botulique** peut être envisagée en cas de tremblements persistants (224). Enfin, dans certains cas très particuliers, lorsque le patient est en échec thérapeutique, sans aucune alternative médicamenteuse disponible, et que le trouble s'avère très prononcé, une **stimulation thalamique** ou **thalamotomie** peut être envisagée (225). Cependant, le recul en termes de données d'efficacité clinique n'est pas suffisant pour préjuger de l'efficacité de cette thérapeutique. L'opportunité de soin par le biais de ce traitement, restera à l'appréciation du neurologue et du patient (concertation commune, avec consentement éclairé).

Les prises en charge kinésithérapiques et ergothérapiques seront prépondérantes dans l'amélioration de ces troubles. On s'appuiera notamment, sur les **techniques de réadaptation** citées précédemment, dans les troubles de la marche (renforcement musculaire, équilibre, endurance, réadaptation aux gestes quotidiens...) (219). L'appui **d'aides techniques** sera également primordial, afin d'assurer et sécuriser la déambulation et l'équilibre (cannes, béquilles, déambulateurs, fauteuils roulants...). L'utilisation de poignets lestés (d'environ 500 grammes) peut s'avérer pertinente, afin de stabiliser les tremblements parasites (205). Enfin, de nouveaux protocoles d'auto-rééducation basés sur « l'exergaming » (jeux vidéo spécifiquement conçus pour leur apport médical, en termes de concentration et d'habilité de mouvement) semblent procurer un certain bénéfice fonctionnel chez des patients atteints de SEP (226). Il semble évident que le choix de chacun de ces dispositifs et protocoles de soin, devra faire l'objet d'une concertation éclairée entre l'équipe de rééducation et le patient, afin de s'adapter au mieux aux besoins du patient.

2.6 PEC des Troubles du Transit

Lorsque l'on évoque les troubles du transit, un symptôme s'exprime en grande majorité : la **constipation**. Ce symptôme est retrouvé chez une large majorité de patients atteints de SEP. En effet, 51 % d'entre eux, déclarent ressentir fréquemment ce trouble. Cette anomalie d'exonération peut constituer une véritable altération de la qualité de vie chez les patients atteints au quotidien. La constipation est un symptôme qui comporte une part de subjectivité et qui peut avoir des étiologies multiples et variées. Il s'agira donc, dans un premier temps,

d’objectiver le diagnostic de constipation (selles espacées d’au moins 3 jours, associées à une difficulté d’exonération, entraînant des selles de consistances dures) et de **déterminer son étiologie** (constipation aiguë ou chronique). Dans un second temps, nous pourrions appliquer une prise en charge adaptée, mélangeant des **mesures hygiéno-diététiques** et des **thérapeutiques médicamenteuses** (227).

Avant tout autre chose, il sera primordial, au cours du diagnostic, d’identifier l’étiologie causale de ce trouble du transit, afin d’en déterminer le caractère aiguë ou chronique. Il existe principalement deux types de constipation :

- Constipation fonctionnelle (primitive) : elle n’est pas causée par une pathologie sous-jacente, elle est étroitement liée au mode de vie (sédentarité, manque d’activité physique, déséquilibre hygiéno-diététique...). Le plus souvent de nature transitoire, elle sera résolue, la plupart du temps, par un rééquilibrage hygiéno-diététique. Les traitements médicamenteux ne seront que très rarement utilisés (cas extrêmes).
- Constipation organique (secondaire) : elle peut être causée par une pathologie sous-jacente ou un traitement médicamenteux (iatrogène). Elle aura un caractère plus chronique et nécessitera des règles hygiéno-diététiques associées, la plupart du temps, à un traitement médicamenteux. Les principaux traitements qui peuvent majorer le risque iatrogène de constipation sont : les antalgiques opiacés, antidépresseurs, neuroleptiques, antiépileptiques, immunodépresseurs, anticancéreux...

Les patients atteints de SEP vont être confrontés à ces 2 types de constipations. Néanmoins, le risque de déclarer une constipation organique sera bien plus prépondérant, car ces patients étant, le plus souvent, polymédiqués (opiacés, antidépresseurs, immunodépresseurs...), ils seront confrontés à un risque iatrogène non négligeable. A cela vient s’ajouter la sédentarité, et le manque d’activité physique, liés à la pathologie en elle-même, ce qui accentue le caractère chronique des constipations observées. La prise en charge sera donc composée de plusieurs étapes, et la composante médicamenteuse sera, le plus souvent, indispensable :

- En première intention, il s’agira d’effectuer un **rééquilibrage hygiéno-diététique** par le biais de multiples conseils physiques et nutritionnels : hydratation régulière à hauteur de 1.5L/jour minimum, alimentation riche en fibre (20 à 30g/jour), activité physique quotidienne fortement recommandée (30 à 45 minutes de marche, à raison de 3 à 5 fois par semaines). Ainsi, il faudra recommander un apport en fruits (pommes, poires...),

légumes (épinards, concombres, aubergines...), légumineuses (quinoa, lentilles...) et céréales (son d'avoine, céréales complètes). A *contrario*, il faudra éviter une surconsommation de féculents, car ils majorent la constipation. La réalisation d'un bilan nutritionnel avec l'appui d'un diététicien sera fortement recommandée, afin que le patient puisse convenir, en concertation avec le professionnel, d'un plan nutritionnel adapté à ses besoins et envies (228).

- En seconde intention, lorsqu'aucune amélioration notable n'est ressentie par le patient, il sera recommandé d'ajouter une thérapeutique médicamenteuse reposant sur l'usage de **laxatifs osmotiques, lubrifiants** et/ou **de lest** (229).
 - **Laxatifs osmotiques** : ils vont hydrater les selles par un phénomène d'hyperosmolarité, provoquant une migration de l'eau vers la lumière du tube digestif. Son utilisation se résume à la prise de 1 à 3 sachets le matin, à jeun. Son effet se fait ressentir au bout de 24 à 48h.
 - **Laxatifs de lest** : ils vont gonfler au contact de l'eau et vont ainsi provoquer une augmentation de la masse de selles, associée à un ramollissement, permettant leur exonération. Son utilisation se résume à la prise de 1 à 3 sachets le soir (1 heure avant le coucher), en position debout, concomitamment à la prise d'un grand verre d'eau. Son effet apparait également au bout de 24 à 48h.
 - **Laxatifs lubrifiants** : Ils vont augmenter la teneur en graisses des selles, ce qui va engendrer leur ramollissement et ainsi faciliter l'exonération le long des parois intestinales. Leur posologie est de 1 à 3 prises à distance des repas, de préférence le soir (2 heures avant le coucher).

Les laxatifs osmotiques et de lest devront être privilégiés en premier, car ils engendrent très peu d'effets indésirables et peuvent être utilisés chez l'enfant, la femme enceinte et la personne âgée. Les laxatifs lubrifiants étant contre-indiqués chez les patients alités, les patients présentant un trouble de la déglutition et des syndromes occlusifs, ils ne seront quasiment pas utilisés chez des patients atteints de SEP, avec un niveau de handicap avancé. De plus, ils seront déconseillés chez la femme enceinte, les enfants ayant des RGO (reflux gastro-œsophagiens) et la personne âgée, ce qui restreint encore plus leur espace de prescription (229).

- Enfin, si le patient ne ressent toujours pas d'amélioration, il sera possible de prescrire en 3^{ème} intention, des **laxatifs de contact** et/ou des **lavements**. Ils vont permettre une exonération rapide et puissante, stimulée artificiellement. Ainsi, leur usage doit rester exceptionnel et n'intervient en aucun cas de façon chronique. En effet, leur utilisation répétée peut, à terme, engendrer une disparition du réflexe naturel d'exonération, entraînant une dépendance à l'utilisation de ces produits. Il conviendra donc d'éviter au maximum l'usage de ces produits (229).

Récemment, un **dispositif médical** au fonctionnement original, a fait son apparition dans la prise en charge de ces troubles du transit. Nommé « Peristeen® », ce dispositif d'irrigation transanale permet une vidange complète de la partie terminale du colon, grâce à l'introduction d'eau tiède dans l'intestin, à l'aide d'une sonde rectale (230). Il constitue une alternative intéressante chez des patients en situation d'échec thérapeutique et présentant des troubles du transit importants. Il est de plus en plus utilisé chez des patients souffrants de traumatismes médullaires et chez des patients atteints de SEP (231).

2.7 PEC des Troubles Urinaires et Sexuels

Comme nous avons pu le présenter précédemment dans ce travail (*cf.* Troubles Vesico-sphinctériens et sexuels), l'ensemble de ces troubles se manifeste chez une grande majorité de patients atteints de SEP. Ils gagnent en fréquence et en gravité au fur et à mesure que la maladie progresse. Ainsi, ils vont contribuer à une altération majeure de la qualité de vie des patients atteints.

Au niveau urinaire, on notera la présence de deux troubles prépondérants :

- Un phénomène **d'hyperactivité vésicale**, définie par la survenue d'urgences mictionnelles, d'impériosités, ou bien d'incontinences... La prise en charge médicamenteuse reposera principalement sur l'usage d'antispasmodiques urinaires appartenant à la classe des molécules anticholinergiques (Oxybutinine [Ditropan®], flavoxane [Urispas®], trospium [Ceris®]) (232). Ces traitements vont agir en inhibant la contraction vésicale, ce qui va permettre de limiter les fuites urinaires et envies impérieuses. En contrepartie, ces molécules peuvent provoquer des effets indésirables de classe, communs à toutes les molécules anticholinergiques (sècheresse buccale, mydriase, tachycardie, **constipation**...) qui peuvent amener à réévaluer leur intérêt chez des patients présentant déjà l'un de ces troubles. Si ces traitements ne s'avèrent

pas assez efficaces ou que les troubles sont trop importants, il pourra être envisagé l'injection de toxine botulique intra vésicale (233).

- Un phénomène **d'hyperactivité sphinctérienne** provoquant une dysurie associée à une rétention urinaire, source d'infections urinaires répétées. Dans ce cas-là, la prise en charge sera constituée de molécules appartenant à la classe des alpha-bloquants (Tamsulosine [Josir®, Omix®], Alfuzosine [Xatral®]) (232). Ces traitements vont inhiber l'hypercontraction des sphincters et ainsi permettre la libération des urines dans les conduits excréteurs. Ces médicaments peuvent entraîner divers effets indésirables (hypotensions orthostatiques, vertiges, céphalées...) et ne doivent donc pas être associés à la prise d'autres alpha-bloquants. Leur intérêt devra être évalué finement chez des personnes présentant déjà des traitements antihypertenseurs (risque d'hypotension orthostatique majorée) (234).

Ces deux troubles peuvent co-exister chez un même patient ce qui peut amener au recours de l'ensemble des thérapeutiques présentées. De plus, des auto-sondages intermittents peuvent également être instaurés, afin d'éliminer des résidus vésicaux post mictionnels récurrents, sources d'infections répétées. Une prise en charge orchestrée par un kinésithérapeute devra également être privilégiée. En effet, la pratique d'exercice de musculation du plancher pelvien constitue une alternative efficace et non invasive à la prise en charge de ces troubles urinaires (205). Le choix de chacune de ces thérapeutiques devra se baser sur l'expertise et la coopération conjointe de plusieurs professionnels de santé (neurologue, urologue et kinésithérapeute), en prenant toujours en compte, l'avis du patient.

Au niveau sexuel, la nature des troubles varie en fonction du sexe de la personne atteinte :

- Les femmes expriment principalement, un défaut de lubrification (**sècheresse vaginale**), des **altérations sensitives** au niveau génital et périnéal. L'ensemble de ces troubles concourent à la perte de la libido. En réponse à cela, sera utilisé un ensemble de traitements composés de gels lubrifiants, ostéogènes en crèmes et/ou ovules vaginaux (235).
- Les hommes font majoritairement face à des **troubles érectiles** qui augmentent en fréquence avec l'âge du patient et de la maladie. Il est également décrit, à la marge, des troubles sensitifs et des troubles de l'éjaculation. Les principaux traitements employés sont des molécules inhibitrices de la phosphodiesterase-5 : Sildénafil [Viagra®],

Tadalafil [Cialis®] (235) ... Ces molécules vont permettre de restaurer le phénomène érectile masculin, néanmoins pour cela, il sera nécessaire d'avoir une stimulation sexuelle préalable. Ces traitements seront déconseillés, voir contre-indiqués, chez des patients ayant des antécédents cardiaques (AVC notamment) et étant traités par dérivés nitrés et/ou β -bloquants (risque d'hypotension orthostatique majorée) (236). En cas d'échec thérapeutique, des injections intra-caverneuses de Papavérine ou d'Alprostadil [Edex®] pourront être recommandées. Le recours à certains dispositifs médicaux (pompe à érection, implant pénien) pourra être envisagé, au cas par cas, si besoin.

La prise en charge des troubles sexuels ne reposant pas uniquement sur la mise en place de thérapeutiques médicamenteuses ou des dispositifs médicaux, elle fait également intervenir une **composante psychosexuelle** prépondérante. En effet, la plupart des troubles sexuels existants sont provoqués ou entretenus par une composante psychologique, qui fait l'objet d'un tabou chez grand nombre des patients. Ce **tabou** empoisonne la vie des patients, au quotidien, et nuit à la prise en charge de ces troubles. Ainsi, il faudra inciter le patient à recourir à des consultations spécialisées avec des **sexologues** et des **kinésithérapeutes formés**, afin que des solutions globales et efficaces puissent être trouvées (205).

PARTIE 3 : ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT A L'OFFICINE

1 SEP et offre de soins en France : les acteurs impliqués dans l'accompagnement du patient

Les deux dernières décennies ont été vecteur d'un grand nombre d'innovations thérapeutiques majeures dans la prise en charge des patients atteints de SEP. L'avènement de nouvelles thérapeutiques orales, a bouleversé les protocoles de prise en charge de ces patients, en leur permettant d'accéder à des molécules disponibles dans leur pharmacie d'officine, évitant ainsi, les déplacements répétés en structure hospitalière. Cette migration de la prise en charge, de l'hôpital vers la ville est un enjeu de santé publique majeur qui porte en lui, de nombreuses opportunités pour les acteurs de terrain, autant dans la valorisation de leur profession, que dans l'amélioration de la qualité de vie des patients (meilleure autonomie, prise en charge à domicile moins anxiogène, administration non invasive...), qu'il peut engendrer. Néanmoins, la réussite de cette nouvelle doctrine de prise en charge est subordonnée à la mise en place efficiente d'un certain nombre de facteurs médicaux-sociaux de terrain :

- La création d'un parcours de soin de ville, clair, cohérent, efficace et multidisciplinaire.
- Des professionnels de santé justifiant d'une formation récente et adaptée à ces nouveaux protocoles de soin.
- Une dotation en personnel et des investissements économiques et structurels homogènes sur l'ensemble du territoire.

Nous allons maintenant faire un état des lieux de la prise en charge actuelle des patients atteints de SEP sur le territoire français, afin de voir si les prérequis médicaux sociaux cités précédemment sont désormais effectifs et permettent d'assurer une prise en charge globale efficiente des patients.

1.1 Le neurologue libéral : un acteur central du système de soin français

Pour commencer, il est important de dire qu'en France, la prise en charge des patients atteints de SEP, repose essentiellement sur le binôme **neurologue - médecin généraliste**. En effet, selon une enquête nationale portant sur des remontées de données de suivi médical des réseaux de santé, le neurologue (94 %) et le médecin généraliste (92 %) sont les deux professionnels les plus consultés par les patients SEP (237).

A *contrario*, les autres professions médicales semblent être très peu mises à contribution : psychiatre (13 %), spécialistes en médecine physique et de réadaptation (14 %), kinésithérapeutes (30 %) ...

Cette observation démontre déjà un problème majeur dans la répartition multidisciplinaire des tâches médicales. L'information, l'orientation et la coordination interprofessionnelles ne semblent pas effectives à l'heure actuelle. La multidisciplinarité n'étant que très peu appliquée sur le terrain, ceci contribue à une perte de chance dans la qualité de vie du patient...

En addition de tout cela, il est primordial de rappeler que la répartition des neurologues libéraux est extrêmement hétérogène à l'échelle du territoire. En effet, selon une enquête menée par l'ANLLF (l'association des neurologues libéraux de langue française) en 2004, la répartition des neurologues de ville est soumise à une disparité géographique considérable. Elle varie de 1.3 pour 100 000 habitants à 0.5/100 000 en fonction des régions (Figure 23). Cette disparité s'accroît d'autant plus, lorsque l'on passe à l'échelle départementale, avec des variations pouvant aller jusqu'à un facteur 5 entre certains départements (ex : 2.34/100 000 en Côte-d'Or → 0.45/100 000 dans la Nièvre). Certains secteurs sont donc soumis à une désertification médicale, ce qui représente un obstacle majeur dans la prise en charge des individus atteints (238).

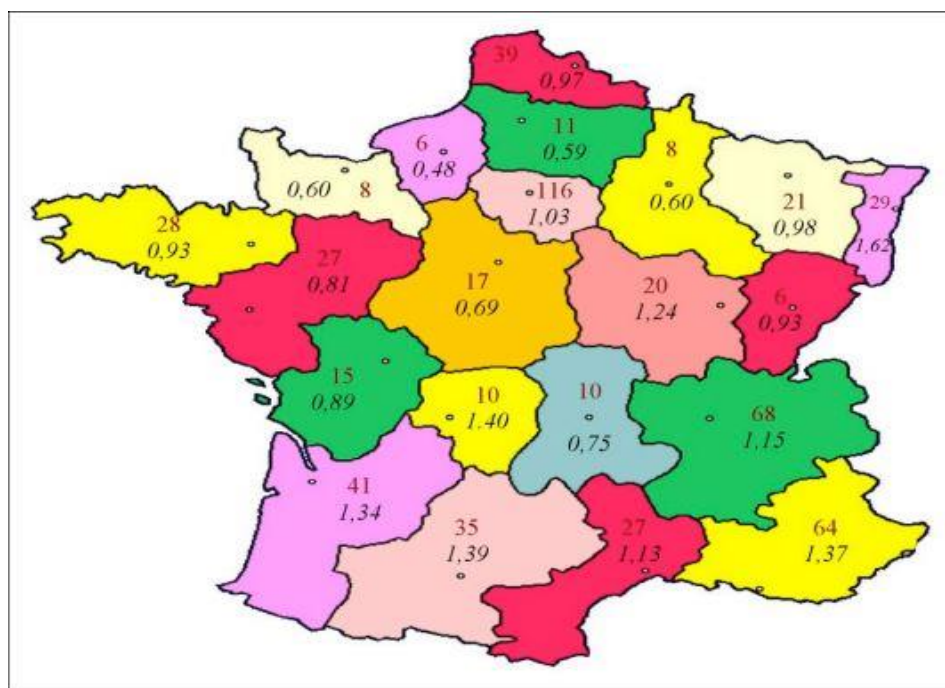


Figure 23 : Répartition des neurologues libéraux (chiffres ANLLF 2004) (238)

Chiffres obtenus = Nombre de neurologues / densité pour 100 000 habitants

Le neurologue de ville tient probablement la place la plus importante dans la prise en charge des patients SEP. Il intervient dans le dépistage et le diagnostic de la maladie ; il est le premier à tenir un rôle d'information et de suivi vis-à-vis du patient ; il intervient dans le choix, l'initiation et le renouvellement des thérapeutiques de fond ; il est censé intervenir dans l'orientation du patient vers d'autres professionnels spécialisés (ophtalmologues, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychiatres, psychologues, spécialistes en médecine physique et réadaptation...). Il a donc un rôle pivot au sein des réseaux interdisciplinaires de santé.

Une seconde enquête de l'ANNFL s'est intéressée au ressenti de ces praticiens de ville. Plusieurs questions leur ont été soumises, afin d'avoir leur avis sur leur pratique quotidienne et sur la place actuelle qu'occupe l'interdisciplinarité, dans leur pratique courante. Leur constat est sans appel : « ils expriment leur incapacité à tenir un rôle de coordination, faute de disponibilité et de connaissance du réseau médico-psychosocial » (238). Ils pointent notamment du doigt, la désertification médicale qui s'étend dans les territoires et qui augmente considérablement la charge de travail. Les consultations deviennent de plus en plus courtes et espacées dans le temps ; les temps alloués à la formation et à l'actualisation des connaissances vis-à-vis des réseaux de santé, deviennent, mécaniquement, de plus en plus restreints. Les inégalités d'accès aux soins, à l'échelle du territoire, semblent donc être pointées du doigt comme principale source d'inefficience de la multidisciplinarité.

1.2 Structure de soin et réseaux de santé : une plus-value pour les patients

Malgré la mise en exergue d'un constat peu réjouissant, de nombreux motifs d'espoir commencent à émerger et vont, à terme, peut-être permettre de franchir le cap de la multidisciplinarité. En effet, depuis environ une quinzaine d'années, de multiples projets et structures de soin commencent à prendre leurs envols et deviennent de véritables alternatives concrètes dans la prise en charge des patients atteints de SEP. Parmi ces nouveaux acteurs, on citera notamment l'avènement des **réseaux de santé régionaux et associations de patients**, des **CHU** (centres hospitalo-universitaires) spécialisés, adoptant un concept de « clinique de la SEP », ou bien encore, les **centres de rééducation fonctionnelle**, spécialisés dans la prise en charge des patients SEP.

1.2.1 Les réseaux de santé spécialisés dans la SEP : le modèle CRC-SEP

Commençons tout d'abord par les nouveaux **réseaux de santé**. Ces réseaux ont commencé à voir le jour, dans les années 2000. Après 5 à 6 ans d'implantation lente et de balbutiements à l'échelle du territoire, ils commencent enfin, à devenir réellement efficaces, autant dans leur efficacité de fonctionnement que dans la multitude de compétences qu'ils réunissent en leur sein. Ces réseaux sont constitués d'opérateurs ayant une prise directe avec l'ensemble des acteurs médico-sociaux du territoire. Ce contact étroit avec l'ensemble des intervenants médicaux, administratifs, sociaux et associatifs, leur permet d'accomplir un certain nombre d'actions absolument primordiales dans la prise en charge des patients atteints de SEP (238) :

- Ils vont coordonner la prise en charge globale des patients. Ils vont mettre en place (en coopération avec les différents acteurs de terrain) une prise en charge de proximité. Des équipes mobiles (composées d'un médecin coordinateur, d'un secrétariat, d'une infirmière coordinatrice, de psychologues...) vont intervenir au domicile du patient afin d'évaluer et déterminer une prise en charge personnalisée.
- Ils vont tenir des missions d'informations et d'éducation thérapeutique vis-à-vis des patients. Des réunions patients-familles, et un accompagnement psychologique seront également proposés à chaque personne qui le souhaite.
- Ils sont en partenariat avec les services administratifs de l'état et les services sociaux (assistantes sociales, psychologues, psychiatres), afin d'accompagner les patients dans leurs démarches administratives et sociales (notamment lorsqu'un handicap est déclaré).
- Ils effectuent des missions de formation vis-à-vis des professionnels de santé (notamment en termes d'actualisation des connaissances). Ils contribuent à se faire connaître, puis à harmoniser et actualiser les pratiques des professions médicales sur l'ensemble du territoire.

Les réseaux de santé spécialisés dans la prise en charge de la SEP, portent l'appellation de **CRC-SEP** (centres de ressources compétences SEP). Ils sont au nombre de 17 sur l'ensemble du territoire. On citera notamment pour la région PACA, le réseau **PACASEP**, situé au CHU de la Timone à Marseille (Annexe 5) (239). Ces pôles de compétences constituent donc le fer de lance de la stratégie de prise en charge nationale de cette maladie. Cependant, ils sont soumis, encore une fois, à une assez grande hétérogénéité de moyens sur le terrain. En effet, la participation à l'activité de réseau est majoritairement soumise au principe d'adhésion.

Ces réseaux sont organisés selon un modèle associatif répondant à la loi de 1901. Les participants doivent donc faire une démarche d'adhésion pour rentrer dans le réseau. Ainsi, la composition des réseaux est largement dépendante de leur capacité à se faire connaître des professionnels environnants. Ceci constitue un facteur problématique dans certains secteurs sous médicalisés. Nous sommes donc, encore une fois confrontés, à une disparité d'offre de soin dans ces structures. Malgré cette constatation, il semblerait, que cette stratégie commence à porter ces fruits. En effet, les résultats annuels, publiés par l'ensemble de ces réseaux, démontrent un accroissement global de la fréquentation par les patients. Les patients pris en charge dans ces structures, se multiplient partout en France, tandis qu'en parallèle, est observée une augmentation significative des taux d'adhésions sur l'ensemble des professions de santé. La démarche multidisciplinaire, par l'intermédiaire des réseaux de santé, commence à devenir une réalité.

1.2.2 Les CHU (Centres Hospitalo-Universitaire)

Les CHU apportent également leur soutien à cet effort d'accompagnement des patients SEP. En effet, plusieurs CHU se sont inspirés d'un concept canadien, de cliniques spécialisées dans la prise en charge des patients SEP. L'idée qui façonne ce concept, est la suivante : les CHU regroupent, au sein de leur structure, de nombreuses professions de santé diverses (neurologues, ophtalmologistes, médecins de médecine physique et rééducation, psychiatres, infirmières spécialisées, pharmaciens...). Ces structures sont également équipées d'un appareillage de diagnostic paraclinique de premier choix (IRM, scanner...) permettant la réalisation de la majorité des examens complémentaires nécessaires. Ainsi, une grande partie de l'offre de soin disponible en France, se retrouve présente dans un même lieu, au cours d'une même journée, au service d'un patient. Grâce à cette concentration de compétences, le patient va pouvoir bénéficier d'une évaluation globale des problèmes auxquels il est confronté, dans un laps de temps très court.

Ce dispositif n'écarte par l'importance du neurologue de proximité, car l'ensemble des conclusions qui découleront de ce séjour feront l'objet d'une discussion entre les neurologues du CHU et le neurologue de ville, afin d'aboutir à des propositions communes qui seront par la suite mises en œuvre, en accord avec le patient (238).

Le succès de cette prise en charge ambulatoire multidisciplinaire est aujourd'hui une réalité car, la plupart des CHU ayant adopté cette spécialisation, se voient nommés « centre de référence » aux sein des réseaux de santé régionaux. Ils s'inscrivent certes, dans une démarche centralisatrice qui s'éloigne de la volonté « d'aller au plus proche des patients », néanmoins ils offrent une puissance de prise en charge multidisciplinaire, extrêmement efficace et qui semble indispensable compte tenu de la disparité actuelle de l'offre de soin à l'échelle du territoire français.

1.2.3 Centres de rééducation spécialisés

Tout au long de ce travail, nous avons pu constater que les troubles moteurs occupent une part très importante dans la détérioration de la qualité de vie des patients SEP. Suite à cette constatation, il semble évident que la mise en place d'une thérapeutique rééducative fonctionnelle constitue un élément déterminant de la prise en charge globale des patients atteints. Ainsi, des **centres de rééducation fonctionnelle**, spécialisés dans la prise en charge de la SEP, ont commencé à voir le jour en France. Ces structures réunissent de multiples professions de santé spécialisées dans la prise en charge rééducative motrice (kinésithérapeutes, spécialistes en médecine physique et rééducation, ergothérapeutes, psychologues...). L'idée qui au cœur de cette institution est que, la SEP étant une maladie poly symptomatiques et progressive dans le temps, la prise en charge des troubles devra être **multidisciplinaire** et **dynamique** (réévaluée fréquemment, en fonction de l'avancement de la maladie) et **individualisée**. Les thérapeutiques employées seront nombreuses (exercices physiques de rééducation, choix d'appareillages adaptés au handicap et à l'environnement du patient, prise en charge psychosocial, sessions d'information, d'éducation et de partage avec des professionnels de santé et d'autres patients (associations)). Les patients peuvent réaliser de simples consultations externes, ou bien alors, faire l'objet d'une hospitalisation de courte durée (2 à 4 semaines en moyenne) lorsqu'une poussée se déclare, notamment. Ces centres de rééducation fonctionnelle travaillent en collaboration avec les CRC-SEP et viennent ainsi, encore plus étoffer l'offre de soin, à l'échelle du territoire (238).

1.2.4 Les associations de patients

Enfin, n'oublions pas de parler des **associations de patients** qui apportent un appui considérable dans la prise en charge de cette maladie. En effet, elles jouent un rôle essentiel de sensibilisation, d'information et de soutien vis-à-vis des malades. Elles représentent souvent une porte d'entrée pour de nombreux malades qui se sentent perdus. Elles coopèrent avec de nombreux réseaux de santé, ce qui leur permet de réorienter les patients vers les structures de soins adaptées, de participer à des missions de formations auprès des patients et professionnels de santé. Ce sont des acteurs prioritaires dans la stratégie de prise en charge de cette maladie. Vous retrouverez en annexe, une liste non exhaustive regroupant les principales associations luttant contre la SEP en France (Annexe 6) (240).

1.3 Conclusion sur l'état des lieux actuel de la prise en charge de la SEP en médecine de ville

Après avoir présenté succinctement, les grands acteurs de la stratégie française de prise en charge de la SEP, nous pouvons résumer l'état actuel de la situation, de la manière suivante : L'offre de soin médico-sociale s'est grandement structurée et étendue depuis l'arrivée des nouveaux traitements immunomodulateurs. Néanmoins, la prise en charge des patients demeure relativement hétérogène à l'échelle du territoire hexagonal. Le neurologue de proximité reste le principal interlocuteur des patients, avec le médecin généraliste. Or, le nombre de neurologues souffre d'une inégalité de répartition à l'échelle du pays, créant ainsi des situations de tensions, voire de pénuries, dans certains secteurs. Les autres acteurs de soins sont consultés par les patients, grâce à l'intermédiaire des réseaux de santé, associations de patients et/ou CHU portant en leur sein une unité spécialisée sous le concept de clinique de la sclérose en plaques. Ces réseaux constituent une véritable plus-value dans la prise en charge des patients : ils assurent une véritable coordination des soins multidisciplinaires, mais également une meilleure prise en charge psychologique et médico-sociale. Ils souffrent néanmoins d'un problème de taille : ils sont encore souvent méconnus des professions de santé et donc des patients. C'est là que rentre en jeu, l'importance des **pharmacies d'officine**.

1.4 Le pharmacien d'officine : un élément clé dans la réussite de ce système de soin

Les officines de ville possèdent un certain nombre d'atouts, qui leur confère une place centrale dans la prise en charge du patient et son orientation vers les structures de soins adaptés. En premier lieu, à elles seules, les officines françaises forment le plus grand réseau de santé disponible en France ($\approx 22\,000$ pharmacies implantées sur l'ensemble du territoire hexagonal). Ainsi, le pharmacien d'officine reste le professionnel de santé de proximité par excellence. Il est facilement et rapidement accessible (sans rendez-vous), alors que l'accès à un spécialiste peut se révéler plus complexe et chronophage. Ce contact étroit et quotidien avec le patient (suivi sur plusieurs années, connaissance de son entourage, de ses moyens...) permet la construction d'une relation de confiance privilégiée. A cela s'ajoute le fait que les officinaux ont une connaissance approfondie de l'offre de soin environnante (ils entretiennent des liens étroits avec l'ensemble des prescripteurs du secteur (infirmiers, médecins généralistes, kinésithérapeutes, médecins spécialistes...). Ainsi, le pharmacien d'officine occupe une place primordiale dans la prise en charge et le suivi des patients atteints de SEP. Il va être en première ligne pour détecter des signes évocateurs de poussées et/ou des symptômes anormaux. Il pourra ainsi transmettre ses observations aux praticiens de référence du patient (neurologue et médecin généraliste). Il pourra, le cas échéant, réorienter le patient vers des structures de soins adaptées (réseaux de santé, centre de rééducation...). Le pharmacien va également avoir une mission d'écoute et d'information quant à la compréhension de la maladie après un diagnostic ou lors de l'évolution. Il va expliquer l'intérêt et l'utilisation des traitements, que cela soit lors d'une première délivrance ou lors d'un changement de traitement. Il apportera un certain nombre de conseils quant au bon usage des médicaments et la réalisation des bonnes techniques d'administration. Il va également apporter son expertise dans le choix des différentes aides techniques (cannes, béquilles, appareillage de maintien à domicile...). Ainsi, il sera présent pour soutenir et accompagner le patient durant toutes les étapes de la maladie.

De par l'ensemble de ces rôles, le pharmacien d'officine, va donc être un élément déterminant dans la réussite de la stratégie de prise en charge de la SEP. S'il se montre efficient dans sa démarche de prise en charge, il pourra permettre au patient de bénéficier d'une interopérabilité des structures de soins, la plus efficiente possible, résolvant ainsi, les failles actuelles du système de prise en charge français.

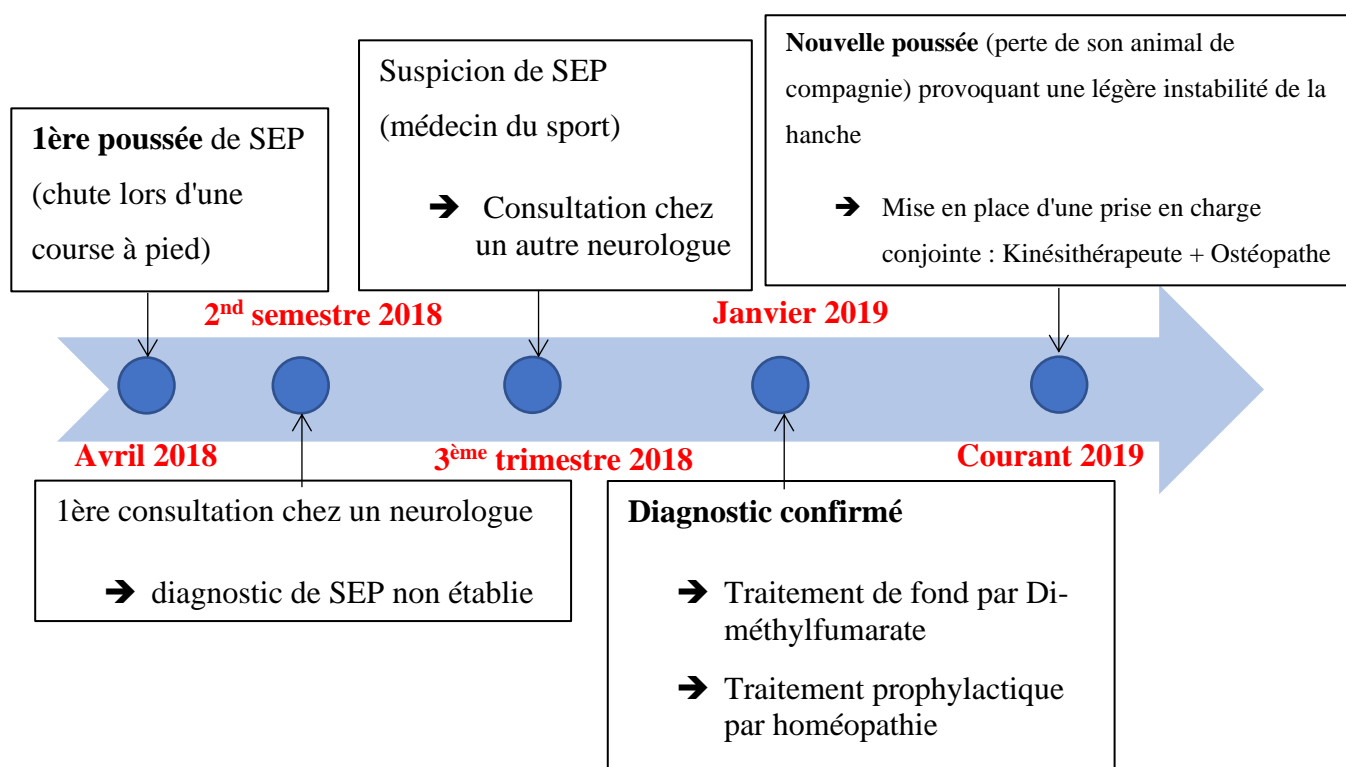
2 Exemples de prise en charge globale à l'officine : Commentaires d'Ordonnances

Pour conclure ce travail, nous allons étudier deux cas cliniques de patients atteints de SEP. Ces études de cas se décomposeront en plusieurs étapes. Tout d'abord, nous évoquerons, à tour de rôle, l'histoire de la maladie, puis nous enchaînerons sur une analyse des thérapeutiques mises en place pour chacun d'entre eux. Ces deux patients font l'objet d'un suivi en pharmacie de ville. C'est ainsi, que nous avons pu se rencontrer et échanger à propos de leur pathologie. Leur participation dans ce travail de thèse a fait l'objet d'un accord mutuel, avec consentement éclairé. Dans le cadre du respect du secret médical, l'ensemble des faits et documents rapportés seront anonymisés.

2.1 Cas clinique n°1 : Mme XX

Ce premier cas clinique aura pour sujet Mme XX, patiente âgée de 53 ans, souffrant d'une SEP-RR.

Résumé chronologique de l'histoire de la maladie de Mme XX :



Histoire de la maladie : Mme XX est une sportive de longue date, qui pratiquait régulièrement une activité de course à pied lors de ses moments de détente. Un jour d'avril 2018, Mme XX était en train de courir, lorsqu'elle chuta de manière inexpliquée. A la suite de cette chute, la patiente ressentit des troubles de l'équilibre, une diminution de ses capacités motrices, et des troubles de la continence, qui ont persisté pendant plusieurs jours durant. L'intensité de ces troubles étaient modérée, néanmoins ils étaient tout à fait inexplicables et ont poussé la patiente à consulter un médecin.

Suite à la visite chez un médecin généraliste, puis un neurologue, le diagnostic ne fut pas posé. Les deux praticiens ont jugé que les symptômes étaient trop confus et que la spasticité était de trop faible intensité pour laisser présager un quelconque diagnostic formel. Aucun examen d'exploration ne fut prescrit. Les deux praticiens attribuèrent ces symptômes à une étiologie psychologique passagère. La patiente ressortit de ces consultations, sans diagnostic formel, sans exploration clinique/paraclinique et sans traitement.

Quelques temps plus tard, lors d'une visite fortuite chez un médecin du sport, la patiente évoqua ces événements cliniques au praticien. A l'écoute de ces éléments, le médecin fut interpellé et émit l'hypothèse d'une poussée de SEP comme élément déclencheur de l'ensemble de ces troubles. Il redirigea la patiente vers un autre neurologue de ville, spécialisé dans la SEP. La patiente pris rendez-vous chez ce praticien. Celui-ci confirma le ressenti de son confrère et ordonna la mise en place d'explorations cliniques et paracliniques afin de fixer le diagnostic.

L'examen clinique du neurologue, associé aux résultats positifs de l'IRM ont permis, en janvier 2019, d'objectiver le diagnostic de SEP chez Mme XX. C'était donc une poussée de SEP qui était à l'origine de cette chute et des diverses conséquences cliniques qui s'en sont suivies. Suite à la confirmation du diagnostic, le neurologue a initié un traitement par Tecfidera®. La patiente n'a pas souvenir du score EDSS calculé par le praticien. Néanmoins, compte tenu des symptômes rapportés et des capacités motrices actuelles, on peut raisonnablement penser que ce score se situe entre 2 et 3 pour Mme XX.

Par la suite, une prise en charge multidisciplinaire s'est mise en place progressivement, à l'initiative de la patiente. On notera notamment :

- Suivi régulier chez le **médecin généraliste** référent.
- Suivi régulier par un **kinésithérapeute** libéral non spécialisé.
- Consultation annuelle chez un **ophtalmologue** : aucune anomalie détectée.
- Consultation chez un **médecin homéopathe** : prise en charge préventive des effets indésirables du protocole Diméthyle fumarate (Tecfidera®).
- Prise en charge occasionnelle par un **kinésiologue**
- Prise en charge par un **ostéopathe**

Le recours à une prise en charge combinant kinésithérapie et ostéopathie fait suite à la survenue d'une deuxième poussée quelques mois après le diagnostic. En effet, la patiente évoque la perte de son chien comme l'événement déclencheur de la poussée. Celle-ci provoqua une légère instabilité de la hanche relativement incommodante, et nécessitant donc une prise en charge bi disciplinaire (kinésithérapeute + ostéopathe). Nous reviendrons plus tard, sur les détails inhérents à chaque prise.

Pour compléter le propos, Mme XX n'a jamais été redirigée vers les réseaux de santé spécialisés dans la SEP. Sa prise en charge s'est construite par le biais du « bouche à oreille ». Cette prise en charge s'effectue exclusivement chez des professionnels de santé exerçants dans le domaine libéral et ne faisant en aucun cas partie de structure spécialisée dans la prise en charge de cette maladie. La patiente est extrêmement investie dans sa prise en charge. Elle s'informe régulièrement des derniers protocoles thérapeutiques en vigueur, participe activement à des groupes d'échanges entre patients. Elle investit beaucoup de son temps et de son argent pour améliorer son pronostic. Nous avons donc affaire à une patiente informée, qui a une bonne connaissance de sa maladie et dont l'adhésion aux protocoles de soins mis en place est totale.

Après avoir présenté le contexte clinique global, il s'agira maintenant de présenter et d'analyser l'ensemble des thérapeutiques employées chez cette patiente.

Tout d'abord, nous allons nous intéresser au traitement de 1^{ère} ligne prescrit par le neurologue référent (Figure 24). Le médicament privilégié par le médecin dans ce contexte clinique est le **Diméthylfumarate [Tecfidera®]**.

Indication : Comme nous avons pu le voir précédemment, il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ligne réservé à des patients atteints de SEP-RR. Ainsi, la prescription respecte bien l'indication de cette thérapeutique car la patiente est en effet atteinte de SEP-RR et il s'agit de son premier traitement de fond dans la prise en charge de sa pathologie.

Posologie et voie d'administration : Le traitement est prescrit à un dosage de 240mg par gélule (administration *per os*). La posologie se décompose en 2 prises quotidiennes (1 gélule matin et soir). Nous avons affaire à une ordonnance de renouvellement. De ce fait, la posologie est bien conforme aux données de l'AMM (240mg matin et soir).

Modalités technico-réglementaires : La prescription comporte toutes les mentions légales obligatoires (données d'identifications du patient, du médecin, de la pharmacie dispensatrice, du médicament). La prescription émane d'un neurologue et figure sur une ordonnance d'exception, ce qui est parfaitement en accord avec les obligations réglementaires inhérentes à cette thérapeutique.

Contre-indications et effets indésirables : La patiente ne possède aucune contre-indication à la prescription de cette thérapeutique. L'ensemble des explorations biologiques préalables ont été réalisées conformément aux recommandations des autorités sanitaires (NFS/plaquettes, bilan hépatique (ALAT/ASAT), bilan rénale (créatinémie, protéinurie)). Ainsi, la patiente ne présentait aucun troubles biologiques ou cliniques empêchant l'application de ce protocole de soin. Un suivi régulier de l'ensemble de ces marqueurs est toujours d'actualité. Concernant la tolérance, la patiente ne souffre d'aucun symptôme notoire. Elle ne rapporte aucun effet indésirable particulier (aucune bouffées vasomotrices, aucun trouble gastro-intestinal, aucun épisode infectieux notablement imputable à la prise de ce traitement).

Conclusion : cette prescription semble parfaitement pertinente compte tenu du contexte clinique de la patiente. Mme XX a une très bonne tolérance vis-à-vis de cette thérapeutique. Elle n'a ressenti aucune dégradation de son état pathologique depuis la prise de ce traitement. Ce protocole thérapeutique est donc cohérent et efficace ; il peut être délivré en toute sécurité. Suite aux nombreux échanges que nous avons pu avoir, Mme XX semble être parfaitement adhérente vis-à-vis de son traitement. Les visites à la pharmacie sont régulières, les renouvellements sont bien respectés et ne laissent présager d'aucun mésusage ou non observance. Nous avons donc affaire à une situation ne nécessitant aucun réajustement notable. Les conseils à apporter à la patiente ne sont que très limités compte tenu de l'efficacité et l'innocuité de cette thérapeutique dans le cas présent. Il sera juste nécessaire de rappeler à la patiente, que l'administration de tout vaccin vivant atténué ne devra pas se faire pendant la période de prise de ce traitement. Il n'existe cependant aucune contre-indication à l'administration de vaccins non vivants pendant la prise de ce traitement. En pratique, le neurologue traitant préfère s'abstenir de toute vaccination pendant la période d'administration car il y a une légère diminution d'efficacité vaccinale semble être observée.

cerfa
n° 12708*02

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

articles R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale
article L. 212-1 du Code des pensions militaires d'invalidité et des victimes de guerre

VOLET 1
à conserver
par l'assuré(e)

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

nom et prénom *R. V. L.*
(nom de famille (de naissance) suivi du nom d'usage (facultatif et s'il y a lieu))

numéro d'inscription *8*
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'inscription *...*

adresse de l'assuré(e) *...*

identification du prescripteur et de la structure dans laquelle il exerce

nom et prénom *Dr. R. V. L.* raison sociale *...*

adresse *...*

identifiant *...* n° structure *...*

à compléter par le prescripteur

☒ médicament, indiquer son nom (marque ou générique) : *Tecfidera*

☐ 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

Apoc 2/ jour
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 *0.5 6.0.3*

conditions de prise en charge

maladie ☒ soins en rapport avec une ALD : oui ☒ non ☐ soins dispensés au titre de l'art. L. 212-1 ☐

accident de travail ou *...* date *...*

Je soussigné(e), Docteur *...*, atteste que la prescription concernant le patient susvisé est conforme aux indications et aux conditions de 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 *07.05.2020* signature du prescripteur *...*

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

nom et prénom *Ind 832001622* raison sociale *Ind 832001622*

adresse *307, avenue du 2ème Spahis* n° structure *83110 SANARY SUR MER*

identifiant *Tel : 04 94 74 07 65* Fax : 04 94 88 19 41

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

mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

à Dr Tecfidera 240mg

date de délivrance *19.06.2020*

Chaque page est sous-couverte de façon ou de forme d'un document est possible de produits pharmaceutiques, d'associations et/ou d'entreprises pharmaceutiques 312-1 à 312-3, 423-19, 441-1 et suivants du Code pénal et article L. 11-17-1 du Code de la sécurité sociale.

Figure 24 : Ordonnance de Tecfidera® (Source : Mme XX)

Il s'agira maintenant d'analyser plus en détails les **ordonnances de nature homéopathique**, prescrites dans le cadre de la prise en charge de Mme XX (Figure 25 et 26).

Tout d'abord, rappelons le contexte de la visite de Mme XX chez ce médecin homéopathe. La patiente étant une utilisatrice régulière et convaincue de l'homéopathie, elle s'est vu recommander la visite chez ce médecin spécialisé dans la pratique de l'homéopathie, notamment chez des patients atteints de pathologie complexe, telle que la SEP, par exemple. Suite à sa consultation, Mme XX et le praticien ont convenu de la mise en place d'un protocole homéopathique préventif, visant à prévenir la potentielle iatrogénie induite par le traitement Diméthyle fumarate (**Tecfidera®**). Ainsi, le praticien a prescrit 3 complexes homéopathiques composés d'un ensemble de souches multiples et variées, censées prendre en charge les divers effets indésirables cliniques (symptômes) et biologiques (perturbation des marqueurs hématologiques myéliniques, cytokiniques...).

Voici les 3 spécialités homéopathiques prescrites, ainsi que leurs compositions respectives :

- **Isothérapie Tecfidera®** → souche homéopathique : Diméthylfumaricum **9CH**
- **MYELINREG/MIR** :
 - Souche homéopathique : Interleukine 2 (IL-2) **30CH**
 - Souche homéopathique : Tumor Necrosis Factor- α Human (TNF- α) **30CH**
 - Souche homéopathique : Interféron gamma (IFN- γ) **30CH**
 - Souche homéopathique : Interleukine 17 (IL-17) **30CH**
 - Souche homéopathique : Interleukine 10 (IL-10) **5CH**
 - Souche homéopathique : Granulocyte Macrophage Colony Stim Factor Gene (GM-CSF) **30CH**
 - Souche homéopathique : ADN **30CH**
 - Souche homéopathique : ARN **5CH – 30CH**
 - Excipient : Xylitol

- **AUTIMREG :**

- Souche homéopathique : Interleukine 1 (IL-1) **30CH**
- Souche homéopathique : Interleukine 2 (IL-2) **9CH**
- Souche homéopathique : Interleukine 4 (IL-4) **6CH**
- Souche homéopathique : Interferon Natural (IFN-N) **6CH**
- Souche homéopathique : ADN **30CH**
- Souche homéopathique : ARN **30CH**
- Excipient : Xylitol

En préambule à l'analyse de cette prescription, il est important de préciser que ces 3 spécialités homéopathiques ne sont aucunement disponibles sur le territoire français. Les laboratoires spécialisés (BOIRON, WELEDA, LEHNING...) présents dans l'hexagone, ne produisent pas ces thérapeutiques. Dans le cas présent, il sera nécessaire de s'adresser à des officines domiciliées en Belgique, pour obtenir ces traitements.

Indication : Ces 3 traitements sont utilisés pour prévenir des effets indésirables engendrés par le traitement Tecfidera®. Etant donné que l'ensemble de ces traitement n'est pas répertorié en France par les autorités de santé, ils ne font donc l'objet d'aucune AMM sur le territoire. Nous sommes donc face à une prescription Hors AMM, dont il est impossible de valider l'indication. Néanmoins, si l'on fait abstraction de ces éléments technico-règlementaires, l'ensembles des souches prescrites semblent plutôt cohérentes vis-à-vis des troubles qu'elles sont censées prévenir. En effet, la première spécialité est une souche spécifique du médicament, et les deux autres spécialités sont composées de souches recouvrant l'ensemble des marqueurs biologiques impliqués dans la perturbation des bilans biologiques imputables au traitement et/ou à la SEP en elle-même (je ne reviendrai pas en détails sur le rôle de l'ensemble des paramètres évoqués, mais on pourra citer notamment le GM-CSF, les IL-1, IL-2, IL-4, IL-17 ou bien encore l'IFN γ). Compte tenu des troubles hématologiques, myéliniques, le choix de ces souches ne semble pas dénué de sens, bien au contraire. Les dilutions et les posologies utilisées sont en accord avec les principes de prescriptions et d'administration des composés homéopathiques standards (dilutions hautes → traitement systémique au long cours).

Modalités technico-règlementaires : La prescription comporte toutes les mentions légales obligatoires (données d'identifications du patient, du médecin, de la pharmacie dispensatrice, du médicament). Si les produits étaient disponibles en France, nous aurions pu les délivrer, car cette ordonnance est parfaitement acceptable sur l'aspect réglementaire. Néanmoins, compte tenu de l'absence d'AMM dans cette indication, les 3 spécialités n'auraient fait l'objet d'aucune prise en charge par l'assurance maladie.

Contre-indications et effets indésirables : La patiente ne possède aucune contre-indication à la prescription de cette thérapeutique (aucune hypersensibilité aux principes actifs et excipients). Mme XX ne souffre d'aucun symptôme notoire. Elle ne rapporte aucun effet indésirable particulier. De manière générale, les spécialités homéopathiques sont reconnues comme étant à très faible risque iatrogène, ce qui ne constitue pas un facteur limitant à la prescription de ce genre de thérapeutiques.

Conclusion : cela fait maintenant plusieurs mois que la patiente suit ce protocole de soin homéopathique, en complément de son traitement de fond. Depuis la mise en place concomitante de ces thérapeutiques, Mme XX ne souffre d'aucun indésirable particulier, ses bilans biologiques sont parfaitement stables et équilibrés dans le temps. Ce travail n'a pas vocation à soutenir l'efficacité de l'homéopathie dans la prise en charge des troubles iatrogènes émanant des traitements de fond ; le débat sur l'efficacité de l'homéopathie est un sujet très controversé et, à l'heure actuelle, aucune donnée scientifique tangible ne permet d'établir ce lien de cause à effet concernant cette thérapeutique. Néanmoins, dans le cas de Mme XX, cette trithérapie homéopathique semble être parfaitement tolérée et ne provoque aucune perte de chance pour la patiente. Le traitement de fond semble lui aussi parfaitement toléré depuis sa mise en place concomitante. Ainsi, la balance bénéfice-risque de cette trithérapie semble être tout à fait favorable compte tenu de l'innocuité absolue de cette thérapeutique dans le cas présent. Il n'y a donc aucun argument médical justifiant l'arrêt de ce protocole de soin. La difficulté d'approvisionnement et le non-remboursement de ces spécialités restent un obstacle à leur dispensation, néanmoins, du point de vue strictement médical et pharmaceutique, la délivrance de ces médicaments doit être maintenue, compte tenu des très bons résultats obtenus jusqu'à présent.

docteur

Toulon, le 22/04/2020

en cas d'urgence, s.o.s. médecins :
à toulon : 04 94 14 33 33
urgences graves : tél : 15
consultations lundi, mardi, vendredi de 9h à 12h
lundi, mardi, jeudi, vendredi de 16h à 19h

Madame

à pharmacie

ISOTHERAPIE TECFIDERA (DIMETHYL FUMARATE) 9CH : 4 tubes
3 granules au réveil ou avant un repas

à 3x

N° de tél:



membre d'une association de gestion, le règlement par carte bancaire est accepté.

Figure 25 : Ordonnance d'homéopathie (partie 1) (Source : Mme XX)

docteur [redacted]

Toulon, le 18/02/2020

en cas d'urgence, s.o.s. médecins :
à toulon : 04 94 14 33 33
urgences graves : tél : 15
consultations lundi, mardi, vendredi de 9h à 12h
lundi, mardi, jeudi, vendredi de 16h à 19h

Madame [redacted]

pharmacie [redacted]

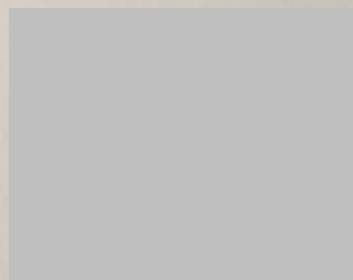
MYELINREG/ MIR 2 btes

ouvrir et vider dans la bouche le contenu d'une gélule par jour, avant un repas, le matin de préférence. Garder en bouche deux minutes avant d'avaler. les lundi mercredi vendredi

AUTIMREG (2 boîtes)

ouvrir et vider dans la bouche le contenu d'une gélule par jour, avant un repas, le matin de préférence. Garder en bouche deux minutes avant d'avaler.
les mardi jeudi samedi

A RENOUVELER 3 FOIS



membre d'une association de gestion, le règlement par carte bancaire est accepté.

Figure 26 : Ordonnance d'homéopathie (partie 2) (Source : Mme XX)

Maintenant, nous allons préciser en quelques mots, les tenants et aboutissants de la prise en charge des autres praticiens, que Mme XX consulte.

- ❖ Kinésithérapie : actuellement, madame XX est suivie par un kinésithérapeute libéral non spécialisé dans la prise en charge de la SEP. Selon ses dires, la prise en charge est de bonne qualité, néanmoins elle souhaiterait prendre contact avec un kinésithérapeute spécialisé dans la SEP afin qu'elle puisse bénéficier d'une prise en charge plus ciblée, et peut être plus efficiente, même si ces troubles locomoteurs et spastiques restent limités. Etant très au fait des dernières actualités médicales dans la prise en charge de sa maladie, la patiente a eu écho d'un nouveau protocole de soin mené par un kinésithérapeute exerçant à Lyon. Intitulée la méthode « **Allyane** », cette thérapeutique se base sur un protocole de reprogrammation neuromotrice afin de limiter l'influence des troubles spastiques sur le quotidien des patients. Aujourd'hui, il est impossible de vérifier ou d'approuver l'efficacité de cette thérapeutique dans cette indication, il n'existe aucune étude scientifique de référence permettant de l'affirmer. Néanmoins, encore une fois, nous avons affaire à un protocole de soin ne provoquant aucune iatrogénie notable, de ce fait, la balance bénéfice-risque semble, encore une fois, être favorable dans le cas présent.
- ❖ Kinésiologie : nous allons déjà commencé par rappeler ce qu'est la kinésiologie. La fédération française de kinésiologie définit cette pratique comme « un ensemble de techniques de gestion du stress et des émotions ayant pour but d'améliorer l'état d'équilibre physique, mental et social du patient ». Cette pratique qualifiée de « médecine douce alternative » ne fait l'objet d'aucune certification scientifique quant à son efficacité dans la prise en charge des patients SEP. De ce fait, elle ne fera l'objet d'aucun remboursement par l'assurance maladie. Néanmoins, madame XX affirme que ses séances régulières lui permettent de calmer ses angoisses. Ces exercices (inspirés du yoga) l'apaisent grandement dans sa vie quotidienne et lui ont permis de mieux gérer ses épisodes de stress, qui sont souvent concomitants à la survenue d'une poussée. Elle m'a également confié que ses nombreux échanges avec son praticien, lui ont permis d'accepter son état pathologique et lui ont donné l'envie d'adhérer à la prise de son traitement de fond, à un moment où le diagnostic était très difficile à concevoir pour elle. Il semble donc évident que cette prise en charge a apporté une plus-value significative dans le quotidien de la patiente.

- ❖ Ostéopathie : la prise en charge par un ostéopathe a été mis en place pour palier à une instabilité de hanche survenue quelques mois après le diagnostic initial. A l'heure actuelle, cette instabilité semble être contenue. En parallèle, une prescription de semelles aidant au maintien de la posture a émané du médecin généraliste, suite à une concertation multidisciplinaire entre l'ostéopathe, le kinésithérapeute et le médecin traitant (preuve d'une communication efficiente entre tous ces professionnels de santé).

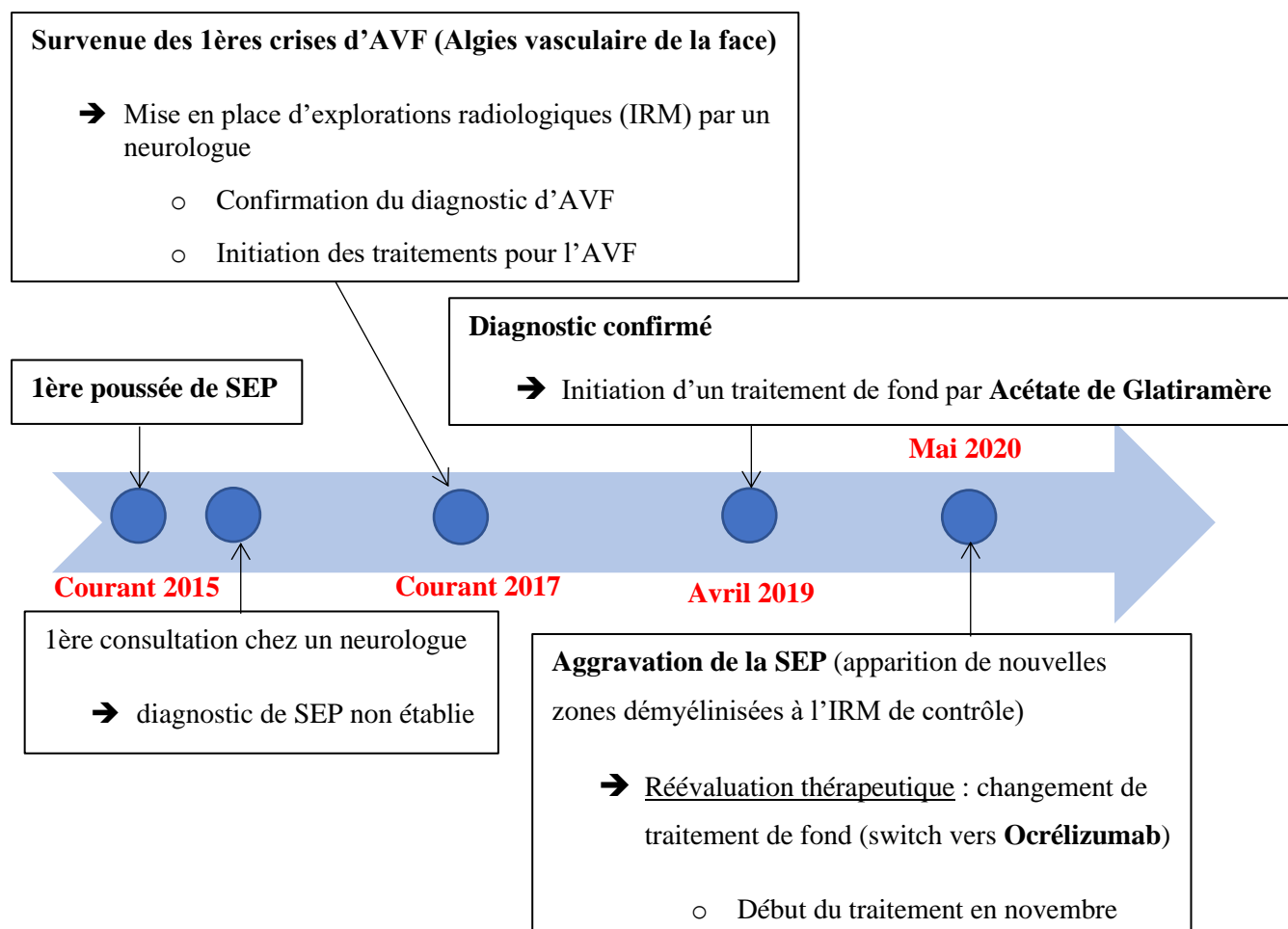
Bilan global de l'analyse de cas de Mme XX :

En conclusion, nous avons pu constater que la prise en charge de Mme XX est quasiment optimale compte tenu du bon état physique, mental et social de la patiente. La maladie semble être contrôlée, aucun effet indésirable notable n'est à signaler et la patiente adhère totalement à la prise en charge de sa maladie. Cette prise en charge fait intervenir un grand nombre de professionnels de santé aux compétences diverses et qui se concertent mutuellement pour prendre des décisions thérapeutiques, ce qui est un point extrêmement important dans l'efficience des protocoles de soin. La patiente ne reste pas spectatrice de tout ce processus de soin, et joue un rôle déterminant dans tous les choix thérapeutiques qui sont discutés, ce qui est également un point fondamental. Faisant le constat suivant, la principale plus-value que le pharmacien d'officine peut apporter à cette patiente, est la connaissance du réseau de santé et des professionnels compétents qui le compose. C'est ainsi, que nous avons pu orienter la patiente vers un kinésithérapeute spécialisé dans la prise en charge de la SEP, conformément aux souhaits de Mme XX. En parallèle, notre rôle sera d'assurer la continuité des soins et de l'accompagner au quotidien dans la prise en charge de sa pathologie.

2.2 Cas clinique n°2 : Mr XY

Ce second cas clinique aura pour sujet Mr XY, patient âgé de 25 ans, souffrant d'une SEP-RR.

Résumé chronologique de l'histoire de la maladie de Mr XY :



Histoire de la maladie : Mr XY a une histoire très différente de la patiente précédente. En effet, c'est à l'âge de 19 ans que notre patient a subi pour la première fois, une poussée de SEP. Celle-ci s'est manifestée par une perte de sensation et des picotements localisés dans les phalanges distales de la main gauche.

Suite à la survenue de ces symptômes, Mr XY a été redirigé vers un neurologue afin d'établir un diagnostic. Partant sur l'hypothèse d'un syndrome du canal carpien, le spécialiste passa à côté du diagnostic de SEP. Environ un mois plus tard, la poussée s'estompa sans laisser aucune séquelle au patient.

Deux ans plus tard, le patient déclara ses premières crises d'AVF (algie vasculaire de la face). C'est cet évènement clinique, qui va inciter les neurologues hospitaliers à réaliser des explorations cérébrales, qui vont s'avérer déterminantes pour le diagnostic. En effet, les premières IRM cérébrales ont permis très clairement d'identifier des taches suspectes, évoquant probablement une SEP. Le neurologue hospitalier a donc lancé une batterie d'examens complémentaires (IRM cérébrale, médullaire et ponction lombaire) afin de confirmer le diagnostic.

C'est donc en avril 2019, 4 ans après la première poussée, que le diagnostic de SEP-RR est officiellement posé. Suite à l'annonce du diagnostic, le patient initie immédiatement un traitement à base d'acétate de Glatiramère (Copaxone®) 40 mg. La mise en place de ce traitement a bien évidemment été précédée par la réalisation d'un bilan biologique complet qui s'est avéré parfaitement compatible avec l'instauration de ce traitement.

Quasiment 1 an plus tard, en mai 2020, au cours d'un examen radiologique de contrôle, des nouvelles zones démyélinisées sont apparues sur l'IRM médullaire du patient, sans aucune manifestation clinique notable. Cette aggravation de la maladie a motivé la décision de changer la thérapeutique actuelle, faute d'efficacité. Dans un premier temps, le praticien a envisagé le basculement thérapeutique vers du Fingolimod (Gilenya®). Cependant, le patient présentait deux problèmes, empêchant l'usage de ce médicament : le patient souffre de bradycardies transitoires (détectées suite à un ECG de contrôle) et il suit un traitement par vérapamil pour ses crises d'AVF. Connaissant l'effet bradycardisant du Fingolimod, il était fortement déconseillé d'employer cette thérapeutique dans le cas présent. Le choix s'est donc déporté vers un nouveau protocole thérapeutique à base d'Ocrélizumab (Ocrévus®), qui sera initié en fin d'année. Etant donné la situation actuelle de l'hôpital public pendant cette période de pandémie COVID19, l'initiation de ce traitement sera grandement tributaire de la capacité d'accueil de la structure hospitalière en charge de l'administration de ce traitement (CHU Timone à Marseille, dans le cas présent).

Au quotidien, le patient ne souffre d'aucun souci relatif à la SEP. Il rapporte uniquement une légère fatigue physique et mentale liée à la logistique contraignante de la thérapeutique. Mr XY ne ressent aucune altération motrice ou sensorielle depuis sa première poussée en 2014. Sa locomotion est intacte et il peut assumer en toute autonomie sa vie d'étudiant. Il considère sa neurologue comme étant très compétente. Elle lui a bien expliqué tous les tenants et aboutissants de sa maladie et de la prise en charge qui en découle.

Il est parfaitement informé des différentes structures de soin qui existent afin de prendre en charge les différents troubles auxquels il peut être exposé (réseaux de santé, associations de patients, psychologues, kinésithérapeutes, ergothérapeutes...). Il m'a confié avoir de la chance, car il a une famille qui le soutient au quotidien et qui est présente à ses côtés.

Compte tenu de tous ces éléments, Mr XY n'est actuellement suivi que par ses neurologues hospitaliers (CHU Timone) et son médecin traitant. Il ne fait l'objet d'aucune prescription ou aides notables en dehors de son traitement de fond pour la SEP, et d'un protocole thérapeutique pour ses crises d'AVF. Par la suite, nous reviendrons plus en détail sur le contenu de ces deux prescriptions.

Après avoir présenté le contexte clinique global, il s'agira maintenant de présenter et d'analyser l'ensemble des thérapeutiques employées chez ce patient.

Tout d'abord, nous allons nous intéresser au traitement de 1^{ère} ligne prescrit par le neurologue référent (Figure 27). Le médicament privilégié par le médecin dans ce contexte clinique est **l'acétate de glatiramère [Copaxone®]**.

Indication : Comme nous avons pu le voir précédemment, il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ligne réservé à des patients atteints de SEP-RR. Ainsi, la prescription respecte bien l'indication de cette thérapeutique car le patient est en effet atteint de SEP-RR et il s'agit de son premier traitement de fond dans la prise en charge de sa pathologie.

Posologie et voie d'administration : Le traitement est prescrit à un dosage de **40 mg, 3 fois par semaine** (administration par voie sous cutanée). Il faudra appliquer un intervalle de 48h minimum entre chaque injection. La posologie est bien conforme aux données de l'AMM (*schéma posologique n°2 : 40mg, 3 fois par semaine*).

Modalités technico-réglementaires : La prescription comporte toutes les mentions légales obligatoires (données d'identifications du patient, du médecin, de la pharmacie dispensatrice, du médicament). La prescription émane d'un neurologue et figure sur une ordonnance d'exception, ce qui est parfaitement en accord avec les obligations réglementaires inhérentes à cette thérapeutique.

Contre-indications et effets indésirables : Le patient ne possède aucune contre-indication à la prescription de cette thérapeutique. Même si la délivrance de ce traitement n'est pas soumise à une obligation d'exploration biologique, l'ensemble des examens ont été malgré tout réalisés dans un souci de sécurité, et n'ont laissé transparaître aucune anomalie notable. Un suivi régulier de l'ensemble de ces marqueurs est toujours d'actualité. Concernant la tolérance, le patient ne souffre d'aucun symptôme notable. Il ne rapporte aucun effet indésirable particulier (réaction au point d'injection, syndrome pseudo-grippal...).

Conclusion : cette prescription semblait parfaitement pertinente compte tenu du contexte clinique du patient. Mr XY a une très bonne tolérance vis-à-vis de cette thérapeutique. Cependant, une progression de la maladie (apparition de nouvelles zones de démyélinisation à l'IRM) a été observée après 1 an de traitement. De ce fait, l'efficacité de ce protocole thérapeutique n'est pas concluant dans le cas présent. C'est cette observation qui a motivé un changement de stratégie thérapeutique. Mr XY semble être atteint d'une forme active de SEP-RR n'étant pas résolue par la prise d'un traitement de 1^{ère} ligne par AG. Prenant en compte l'ensemble de ces observations, le neurologue hospitalier a décidé d'entamer prochainement un protocole de soin basé sur une molécule nommée **Ocrélizumab** [Ocrévus®]. Ce choix semble pertinent car l'indication de cette molécule correspond bien à la situation pathologique de notre patient. En effet, l'ocrélizumab est un médicament qui est indiqué en seconde intention dans la prise en charge des patients atteints de formes actives de SEP-RR. Le schéma thérapeutique (posologie et durée d'administration) qui sera employé, n'est pas précisé par le neurologue, pour le moment. Ce traitement semble pertinent compte tenu de l'aggravation récente de la SEP de Mr XY, malgré son traitement de fond de 1^{ère} ligne. En effet, l'Ocrélizumab a une efficacité bien plus importante que l'AG, ce qui va permettre de limiter plus efficacement la progression des atteintes neuronales. Néanmoins, ce protocole thérapeutique comporte quelques inconvénients :

- Ce médicament ne s'administre qu'au sein d'une structure hospitalière compétente. Ainsi, le patient perd le bénéfice de la simplicité d'usage du traitement de 1^{ère} ligne (disponible en officine de ville).
- Ce traitement présente une tolérance bien moins avantageuse que le traitement de 1^{ère} ligne par AG (effets indésirables des immunosuppresseurs). Le patient devra donc être informé de la survenue possible de ces effets adverses.

L'état biologique et clinique actuel du patient est parfaitement compatible avec la prescription de cette thérapeutique (bilan hématologique, immunologique, hépatique, rénale normal et stable).

Suite aux nombreux échanges que nous avons pu avoir, Mr XY semble être parfaitement informé quant à son traitement actuel et futur. Les visites à la pharmacie sont régulières, les renouvellements sont bien respectés et ne laissent présager d'aucun mésusage ou non observance. Les conseils à apporter au patient ne sont que très limités compte tenu du fait que sa thérapeutique actuelle va être bientôt interrompue pour être remplacée par un autre traitement qui fera l'objet d'une prise en charge hospitalière. Il sera juste nécessaire de rappeler au patient, que l'administration de tout vaccin vivant atténué ne devra pas se faire pendant la période de prise de ce traitement. Il n'existe cependant aucune contre-indication à l'administration de vaccins non vivants pendant la prise de ce traitement. En pratique, le neurologue traitant préfère s'abstenir de toute vaccination pendant la période d'administration car il y a une légère diminution d'efficacité vaccinale semble être observée. Il faudra également rappeler l'importance du respect des gestes barrières en cette période de pandémie, car une potentielle infection active contre-indique la mise en place d'un traitement par Ocrélizumab. Il serait dommage de retarder inutilement la mise en place de ce protocole thérapeutique.

n° 12708*02

Ordonnance de médicaments, de produits ou de prestations d'exception

articles R. 163-2, 3ème alinéa et R. 165-1 dernier alinéa du Code de la sécurité sociale
article L. 212-1 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)

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

nom et prénom XY

(nom de famille (de naissance) :

numéro d'immatriculation

date de naissance

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)

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

numéro structure (AM, FINESS ou SIRET)

identifiant

à compléter par le prescripteur

☒ médicament, indiquer son nom (marque ou générique) : Copaxon

☐ 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

1.5 g 3 fois par semaine

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

3 mois

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. 212-1 ☐

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 prescriptions 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 13/08/2020 signature du prescripteur

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

nom et prénom

raison sociale

adresse

numéro structure (AM, FINESS ou SIRET)

identifiant

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

mentions obligatoires à reporter sur l'ordonnance

1.5 g 3 fois par semaine

date de délivrance 21/08/2020

Pharmacie des Boyères
119 Rue P. Revelli - 83130 La Garde
832011274
pharmaciedesboyeres@gmail.com
tél.: 04 94 21 66 07 - Fax: 04 94 08 42 82

Quiconque se rend coupable de fraude ou de fausse déclaration est passible de pénalités financières, d'amende et/ou d'emprisonnement (articles 313-1 à 313-3, 433-19, 441-1 et suivants du Code pénal et article L. 114-17-1 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.
Il est interdit de révéler et de restituer pour les données vous concernant.

S 3326b

BARLERIN - UCANSS Édition 09/2019

Figure 27 : Ordonnance de Copaxone® (Source : Mr XY)

Il s'agira maintenant d'analyser plus en détails l'ordonnance prescrite dans le cadre de la prise en charge des **algies vasculaires de la face** dont souffre Mr XY (Figure 28).

Indication : Cette ordonnance a été rédigée par un neurologue hospitalier. Elle mentionne la prescription de deux spécialités pharmaceutiques : le **sumatriptan** et la **vérapamil**. Ces traitements ont été prescrits afin de prendre en charge les troubles d'AVF survenus chez Mr XY.

- **Sumatriptan** : Cette molécule appartient à un groupe de médicaments appelés « agonistes des récepteurs 5-HT₁ ». La spécialité prescrite « IMIJECT® » est spécifiquement employée en tant que traitement de crise dans la prise en charge des AVF. Elle est prescrite à un dosage de 6 mg. Son administration s'effectue à raison de 1 à 2 injections (voie sous cutanée) par jour, dès les premiers symptômes d'AVF. Dans le cas présent, cette injection fait l'objet d'un soin infirmier.

➔ La prescription respecte parfaitement l'AMM du produit. Il est indiqué en 1^{ère} intention dans le traitement des crises d'AVF. La forme, le dosage et la posologie indiqués sont en accord avec les données de l'AMM dans cette indication. Le patient ne présente aucune contre-indication à la prescription de cette thérapeutique (hypersensibilité, hypertension artérielle, troubles hépatiques antécédents d'AVC, traitement par IMAO (inhibiteurs de la monoamine oxydase) (241).

- **Vérapamil** : Cette molécule appartient à un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs calciques ». Dans le cas présent, ce traitement est prescrit en tant que traitement de fond prophylactique dans la prise en charge des AVF de Mr XY. La posologie employée est de 40mg en 4 prises *per os* quotidiennes (160mg/jour).

➔ Il est important de préciser que le vérapamil a fait l'objet d'une RTU (recommandation temporaire d'utilisation) dans la prise en charge prophylactique, en première intention, des AVF. Cette RTU est toujours d'actualité sur le territoire français. De ce fait, la prescription est en accord avec les recommandations des autorités sanitaires. La forme, le dosage et la posologie indiqués sont en accord avec les données de la RTU (120 à 480mg/jour chez des patients souffrants d'AVF épisodiques). Compte tenu des fortes doses employées, et du caractère cardiotoxique dose-dépendant du produit, il est

absolument nécessaire d'effectuer un ECG de contrôle et une mesure de la tension artérielle avant l'initiation du traitement et 4 semaines après le début du protocole thérapeutique. Dans le cas présent, l'ensemble de ces contrôles ont été effectués et n'ont laissé transparaître aucun trouble significatif. Ainsi, Mr XY ne présente aucune contre-indication à la prescription de cette thérapeutique (241).

Modalités technico-réglementaires : La prescription comporte toutes les mentions légales obligatoires (données d'identifications du patient, du médecin, de la pharmacie dispensatrice, du médicament). La prescription émane d'un neurologue exerçant dans une structure hospitalière spécialisée dans la prise en charge des céphalées et troubles migraineux (CHU Timone). Néanmoins, compte tenu du statut de médicament d'exception accordé au sumatriptan (Imiject®) 6 mg/0,5 mL solution injectable, il sera nécessaire qu'il soit prescrit sur une ordonnance d'exception pour bénéficier d'un remboursement par l'assurance maladie. Quant au vérapamil, sachant que sa prescription fait l'objet d'une RTU, il sera nécessaire d'apposer la mention « *prescription sous recommandation temporaire d'utilisation* », afin qu'un remboursement par l'assurance maladie puisse être effectif. En dehors de ces quelques détails réglementaires, les conditions de prescription respectent les prérogatives de l'AMM du l'Imiject® (voie sous cutanée) et de la RTU du vérapamil. Cette ordonnance est acceptable sur l'aspect réglementaire, à condition d'apporter les modifications citées ci-dessus (242 - 243).

NB : l'ordonnance a été validée, délivrée et facturée par la pharmacie d'officine sans que l'assurance maladie n'oppose de refus au remboursement de la 1^{ère} spécialité.

Contre-indications et effets indésirables : Comme nous avons pu le voir antérieurement, le patient ne possède aucune contre-indication à la prescription de cette thérapeutique. Mr XY ne souffre d'aucun symptôme notoire. Il ne rapporte aucun effet indésirable particulier.

Avant de conclure sur le commentaire de cette ordonnance, il est important de préciser que le patient bénéficie également d'un traitement par oxygénothérapie normobare à haut débit pour lutter contre les crises d'AVF. Nous n'avons pas réussi à récupérer cette ordonnance pour l'analyser, néanmoins nous savons que cette thérapeutique est employée conjointement à la prise du sumatriptan lors de la survenue des crises d'AVF. Le patient évoque une posologie de 10L/min pendant 15 à 30 min au déclenchement de la crise. Ce protocole thérapeutique est parfaitement en accord avec les données de l'AMM de l'oxygénothérapie dans la prise en

charge des crises d'AVF (241). Nous pouvons ainsi dire que la prise en charge des AVF de Mr XY repose sur une trithérapie :

Traitement de crise	Traitement de fond
<ul style="list-style-type: none"> - Sumatriptan 6mg (injection sous cutanée) - Oxygénothérapie normobare à haut débit 	<ul style="list-style-type: none"> - Vérapamil 40 mg (forme orale) (dose quotidienne = 160mg)

Ce protocole thérapeutique fait partie des standards de prise en charge des AVF établis par les autorités de santé (HAS, ANSM) et la société française de neurologie.

Conclusion : cette prescription semble parfaitement pertinente compte tenu du contexte clinique du patient. Mr XY a une très bonne tolérance vis-à-vis de cette thérapeutique. Il rapporte une bonne efficacité de cette thérapeutique. Selon lui, elle permet de raccourcir la fréquence, la durée et l'intensité des crises d'AVF. Ce protocole thérapeutique est donc cohérent et efficace ; il peut être délivré en toute sécurité. Suite aux nombreux échanges que nous avons pu avoir, Mr XY semble être observant vis-à-vis de son traitement. Les visites à la pharmacie sont régulières, les renouvellements sont bien respectés et ne laissent présager d'aucun mésusage ou non observance. Nous avons donc affaire à une situation ne nécessitant aucun réajustement notable (hormis la rectification réglementaire nécessaire pour la prescription de sumatriptan). Les conseils à apporter au patient ne sont que très limités compte tenu de l'efficacité et l'innocuité de cette thérapeutique dans le cas présent. Il sera juste nécessaire de rappeler au patient, que la prise de certaines boissons et/ou aliments (jus de pamplemousse, millepertuis, alcool) peut altérer le bon fonctionnement de son traitement et provoquer des effets indésirables majeurs. De plus, il sera nécessaire qu'il précise son traitement à tout autre professionnel de santé (médecin, pharmacien...) car certains médicaments peuvent interagir avec l'administration de ces thérapeutiques (IMAO, β -bloquant, antiarythmiques, lithium, fingolimod, ergotamine et dérivés...).



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Centre Hospitalier Universitaire – Hôpital de la Timone

**POLE DE NEUROSCIENCES CLINIQUES
CENTRE D'EVALUATION ET DE TRAITEMENT
DE LA DOULEUR CHRONIQUE ADULTE ET ENFANT**

Docteur
Céphal

Docteur
Céphal

Docteur
Rhumat

Docteur
Médecin

Professe
Neuroph

Docteur
Céphalée
Enfant et

Docteur
Douleur

Docteur
Céphalée

Docteur
Douleur

Docteur
Psychiat

Monsieur
Psychol

Madame
Infirmière

Madame
Infirmière

Secrétariat Médical
Tel : 04 91 38 43 45 Céphalée-Migraine
Tel : 04 91 38 68 98 Douleur chronique
Fax : 04 91 38 69 57

cetd.contact@ap-hm.fr

SITE :
www.douleurpaca.ap-hm.fr

9620
Pharmacie des Boyères
119 Rue P. Revelli - 83130 La Garde
832011274
pharmaciadesboyeres@gmail.com
tél 04 94 21 66 07 - Fax: 04 94 08 42 82

Marseille,
Le mardi 2 juin 2020

M.

Traitement de crise :

onique

SUMATRIPTAN 6 mg sc SUN : Produit à commander au
laboratoire SUNPHARMA 01 39 62 10 24

Une injection 1 à 2 fois par jour dès le début de l'algie par
voie sous cutanée.

Maximum 2 injections par 24h.

Intervalle minimum de 1 heure entre les deux injections.

Effets secondaires possibles : sensation de pression/ lourdeur sur
la poitrine, somnolence

Traitement de fond :

VERAPAMIL 40 mg (NON LP) :
1 cp quatre fois par jour.

Ordonnance pour 3 mois

Dr

Centre Hospitalier Universitaire de Marseille
Hôpitaux de la Timone
Pôle de Neurosciences Cliniques
Centre d'évaluation et de Traitement de la Douleur
Dr Marion BELTRAMONE
Praticien Hospitalier - RPPS 10100597318
Téléphone 04 91 38 68 98

Figure 28 : Ordonnance pour la prise en charge des AVF (Source : Mr XY)

Bilan global de l'analyse de cas de Mr XY :

En conclusion, nous avons pu constater que la prise en charge de Mr XY rentrait en correspondance avec les « gold standard » établis par les autorités de santé. La prise en charge de l'AVF est quasiment optimale (efficacité et bonne tolérance). La prise en charge de la SEP n'a pas connu le même succès thérapeutique (échec du traitement de 1^{ère} ligne). Néanmoins les neurologues hospitaliers ont su réagir vite et adapter le protocole de soin en prescrivant, à priori, la molécule la plus adéquate, compte tenu des recommandations des autorités de santé. De manière plus générale, le patient exprime un bon état physique, mental et social. Aucun symptôme ne s'est fait ressentir depuis la mise en place de ces traitements, et aucun effet indésirable notable n'est à signaler. *A contrario*, cette prise en charge ne met pas en exergue une interdisciplinarité flagrante. Cependant, elle se justifie par l'état débutant de la pathologie de Mr XY et l'absence totale de symptômes ou effets adverses ressentis. Le patient semble adhérer totalement à la prise en charge de sa maladie. En effet, il est parfaitement informé quant à sa pathologie et ses traitements. Il a participé aux choix thérapeutiques proposés par les médecins prescripteurs, ce qui est un point extrêmement important dans l'adhésion et l'efficacité des protocoles de soin. Faisant le constat suivant, les principaux points d'attentions auxquels le pharmacien d'officine devra être attentif, chez ce patient, sont :

- Surveillez l'efficacité et la tolérance de la nouvelle thérapeutique de fond qui va être prochainement entamée (Ocrélizumab). Apporter si besoin, des conseils appropriés pour lutter contre la survenue d'effets indésirables d'intensité faible à modérée. Et alerter les professionnels de santé en charge de ce patient, si un problème de tolérance majeur survient.
- Plus globalement, compte tenu du fait que le patient est à un stade débutant de sa maladie, il faudra être particulièrement attentif à l'évolution de son état pathologique (surveiller la posture, la démarche, le comportement, l'état émotionnel, l'observance...). Tout signe évocateur d'une aggravation de sa maladie devra nous interpeller et entraîner une incitation à consulter son neurologue de référence.
- Il faudra également apporter à ce patient, notre connaissance du réseau de santé et des professionnels compétents qui le compose. Ainsi, nous pourrons l'orienter efficacement vers d'autres professionnels de santé spécialisés (kinésithérapeute, ergothérapeute...) qui pourront prendre en charge les différents troubles auxquels il peut être sujet.

CONCLUSION

La sclérose en plaques est une maladie chronique inflammatoire du système nerveux central touchant plus de 100 000 personnes en France. A ce titre, elle constitue l'affection neurologique chronique dégénérative de l'adulte, la plus fréquente sur le territoire national.

Elle se définit comme une pathologie démyélinisante inflammatoire et dégénérative du système nerveux central. La dysrégulation immunitaire est désormais considérée comme l'élément central de la physiopathologie de cette maladie. Néanmoins, certains mécanismes biologiques impliqués dans la survenue de cette pathologie demeurent encore, un mystère pour la science.

Nous savons aujourd'hui que deux processus clés sont responsables des conséquences cliniques de cette maladie : l'inflammation et la neurodégénérescence. Contrairement à ce que l'on pensait, ils interviennent à tous les stades de la maladie et vont se traduire par la survenue de symptômes invalidants, d'intensité progressive (troubles moteurs, sensitifs, cognitifs...).

Le diagnostic qui jadis était basé sur une analyse subjective de signes cliniques (« triade de Charcot » : dysarthrie, nystagmus, tremblement) a évolué, grâce notamment à l'avènement de nouvelles technologies diagnostic (IRM, ponctions lombaires, biomarqueurs plasmatiques...).

Malgré ces avancées sur la compréhension de la maladie et de son diagnostic, de nombreuses interrogations restent sans réponse : peut-on prévenir la survenue de la maladie et comment ? Quel est l'élément déclencheur commun à tous les patients ? Pourquoi la maladie s'amorce-t-elle à ce moment ? Quels sont les éléments qui déterminent le niveau de gravité variable de la SEP d'un patient à l'autre ? A l'échelle internationale, la recherche fondamentale s'emploie activement à trouver des réponses à ces questions.

La prise en charge de cette maladie repose sur des thérapeutiques ayant pour finalité de retarder l'évolution de la maladie et de soulager le patient en optimisant sa qualité de vie au quotidien. Cette stratégie thérapeutique se décompose en plusieurs volets : traitements des poussées, traitements de fond, traitements symptomatiques.

Depuis les années 1990 et l'apparition des premiers traitements immunomodulateurs, l'arsenal thérapeutique s'est considérablement développé. L'arrivée sur le marché de nouvelles spécialités (notamment en formes orales) disponibles en pharmacie de ville, constitue une véritable avancée pour les patients pouvant en bénéficier. En effet, ces nouvelles molécules bénéficient d'un accès simplifié et ne nécessitent pas de se rendre régulièrement à l'hôpital comme c'est le cas pour certains médicaments de la réserve hospitalière (alemtuzumab, natalizumab, ocrélizumab). Ces thérapeutiques concernent essentiellement les patients atteints de SEP-RR et SEP-SP.

Cependant, avec la disponibilité de certains traitements en officine de ville, le patient est moins encadré et peut se retrouver, une fois à son domicile, avec des questions sans réponses. Dans ce contexte, le pharmacien d'officine a un rôle prépondérant à jouer car il représente un interlocuteur de choix pour le patient : il rencontre régulièrement le patient, il a une connaissance globale de sa situation (histoire de la maladie et traitements qu'il suit), enfin, il est plus facilement accessible que n'importe quel autre professionnel de santé sur le territoire. A ce titre, il représente un maillon essentiel dans la réussite de la prise en charge des patients SEP en médecine de ville. Sa connaissance des réseaux de soins et des professionnels qui les composent, lui permet d'exercer un rôle de coordinateur entre les différentes professions de santé, afin que le patient puisse bénéficier d'une prise en charge multidisciplinaire personnalisée et de qualité.

Néanmoins, il est important de préciser que même si les progrès dans la prise en charge des SEP-RR et SEP-SP s'avèrent fulgurants, il n'en demeure pas moins que les SEP-PP se trouvent en marge de l'évolution de la prise en charge thérapeutique. Malgré les nombreuses avancées réalisées dans la compréhension et le diagnostic de cette maladie, ce phénotype demeure orphelin de traitements de fond spécifiques efficaces. Ainsi, sa prise en charge reposera essentiellement sur une approche multidisciplinaire (kinésithérapeutes, psychologues, ergothérapeutes...) ayant pour but d'améliorer la qualité de vie du patient, en réduisant les symptômes causés par l'évolution de sa maladie.

Pour conclure, il ne semble pas impossible d'envisager le fait que les nouvelles approches explorées par la recherche, avec la production constante de nouvelles molécules présentant des effets sur les modèles EAE et chez l'homme, laissent apparaître de futurs traitements de fond qui n'auront plus seulement comme objectif de retarder l'évolution de la maladie, mais également de la faire régresser, voire disparaître.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gonsette.R, "La Sclérose en plaques : Maladie, espoirs et réalité." Fondation Charcot. [Internet]. [cité 10 juillet 2020] Disponible sur : <http://www.fondation-charcot.org/sites/default/files/books/frch1.pdf>
2. Kerschen P. La sclérose en plaques : aperçu historique. 2010, La Lettre du Neurologue, Vol XIV n°2. [Internet]. [cité 11 juillet 2020] Disponible sur : <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/16042.pdf>
3. Fondation Arsep. Historique de la maladie. [Internet]. [cité 11 juillet 2020]. Disponible sur : https://www.arsep.org/library/media/other/historique_de_la_sep.pdf
4. Charcot JM. Leçons sur les maladies du système nerveux faites à la Salpêtrière (1872-1873). Paris : L'Harmattan, 2009.
5. Kurtzke JF. An introduction to Neuroepidemiology. *Neurol. clin.* 1996 ; 14 : 255-272.
6. Alonso A, Hermann MA. Temporal trends in incidence of Multiple Sclerosis. A systematic review. *Neurology* 2008 ; 17 : 139-145.
7. Koch-Henriksen N, Sorensen PS. Why does the north–south gradient of incidence of multiple sclerosis seem to have disappeared on the Northern hemisphere? *J. neurol. sci.* 2011 ; 311 : 58-63.
8. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, *et al.* Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 ; 18 : 269-285.
9. Alperovitch A, Bouvier MH. Geographical pattern of death rates from multiple sclerosis in France. An analysis of 4912 deaths. *Acta Neurol. Scand.* 1982 ; 66 : 454-461.
10. Berr C, Puel J, Clanet M, Ruidavets JB, Mas JL, Alperovitch A. Risk factors in multiple sclerosis: a population-based case-control study in Hautes-Pyrénées, France. *Acta Neurol. Scand.* 1989 ; 80 : 46-50.
11. Confavreux C, Darchy P, Alperovitch A, Aimard G, Devic M. Le Sud-Est français, zone "à haut risque" de sclérose en plaques? [South-Eastern France, a high risk area for multiple sclerosis?]. *Presse Med.* 1987 ; 16 : 622-623.
12. Delasnerie-Laupretre N, Alperovitch A. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev. du prat.* 1991 ; 41 : 1884-1887.
13. Lhermitte F, Alperovitch A, Lyon-Caen O. Enquête sur la sclérose en plaques lancée par la télévision française. *Rev. Neurol.* 1988 ; 144 : 135-136.

14. Fender P, Paita M, Ganay D, Benech JM. Prevalence of thirty long term disorders for French health insurance members in 1994. *Rev. Epidemiol. Santé Publique*. 1997 ; 45 : 454-464
15. Weill A, Fender P, Vallier N. Multiple Sclerosis in France: incidence of the disease and prevalence on the treated patients. A study for the Public Health Fund. *Mult. Scler*. 2005 ; 11 : 107.
16. Vukusic S, Van Bockstael V, Gosselin S, Confavreux C. Regional variations in the prevalence of multiple sclerosis in French farmers. *J. neurol., neurosurg. Psychiatry*. 2007 ; 78 : 707-709.
17. Fromont A, Binquet C, Clerc L, Moreau T. Épidémiologie de la sclérose en plaques : la particularité française. *Rev. Neurol*. 2009 ; 165 : 671-675.
18. Foulon S, Weill A, Maura G, Dalichampt M, Debouverie M, Moreau T. Prévalence de la sclérose en plaques en France en 2012 et mortalité associée en 2013 à partir des données du Sniiram-PMSI. *Rev. épidémiol. santé publique*. 2015 ; 63 : 17-18.
19. Defer G, Debouverie M, Edan G. La sclérose en plaques: historique, épidémiologie et pathogénie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2019. (Monographies de neurologie).
20. Moreau T, Du Pasquier R, Léger J-M, Mas J-L, Clanet M. Sclérose en plaques. Montrouge : Doin, 2017. (Traité de neurologie).
21. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CCA, Patsopoulos NA, Moutsianas L, *et al*. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* 2011 ; 476 : 214-219.
22. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, *et al*. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat. Genet*. 2013 ; 45 : 1353-1360.
23. Mitrovič M, Patsopoulos NA, Beecham AH, Dankowski T, Goris A, Dubois B, *et al*. Low-Frequency and Rare-Coding Variation Contributes to Multiple Sclerosis Risk. *Cell* 2018 ; 175 : 1679-1687.
24. Labalette M, Bahram S, Béné MC. Le complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA). Polymorphisme et présentation des antigènes aux lymphocytes T. ASSIM. [Internet]. [cité 18 juillet 2020]. Lien URL : http://www.assim.refer.org/raisil/raisil/L02_files/page82-4.-complexe-majeurd0027histocompatibilite.pdf
25. Jersild C, Svejgaard A, Fog T. HL-A antigens and multiple sclerosis. *Lancet* 1972 ; 1 : 1240-1241.

26. Yaouanq J, Semana G, Eichenbaum S, Quélvennec E, Roth MP, Clanet M, *et al.* Evidence for linkage disequilibrium between HLA-DRB1 gene and multiple sclerosis. The French Research Group on Genetic Susceptibility to MS. *Science* 1997 ; 276 : 664-645.
27. Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ, Schaefer C, van Duijn CM, Noble JA, *et al.* Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. *PLOS Genet.* 2013 ; 9 : 39-40.
28. Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, Dilthey AT, Xifara DK, Ban M, *et al.* Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat. Genet.* 2015 ; 47 : 1107-1113.
29. Brassat D. Physiopathologie de la sclérose en plaques. *Presse Med.* 2010, 39 : 341–348.
30. Leibowitz U, Antonovsky A, Medalie JM, Smith HA, Halpern L, Alter M. Epidemiological study of multiple sclerosis in Israel. II. Multiple sclerosis and level of sanitation. *J. neurol., neurosurg. Psychiatry.* 1966 ; 29 : 60-68.
31. Correale J, Farez MF. Parasite Infections in Multiple Sclerosis Modulate Immune Responses through a Retinoic Acid–Dependent Pathway. *J. Immunol.* 2013 ; 191 : 3827-3837.
32. Bashir T, Bizzaro G, Ben-Ami Shor D, Blank M, Shoenfeld Y. The mechanisms behind helminth's immunomodulation in autoimmunity. *Autoimmunity reviews* 2015 ; 14 : 98-104.
33. Correale J, Gaitán MI. Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein–Barr virus infection. *Acta Neurol. Scand.* 2015 ; 132 : 46-55.
34. Duan S, Lv Z, Fan X, Wang L, Han F, Wang H, *et al.* Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Lett.* 6 juin 2014 ; 570 : 108-113.
35. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, *et al.* Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol.* 2014 ; 71 : 306-314.
36. Smolders J, Thewissen M, Damoiseaux J. Control of T cell activation by vitamin D. *Nat. Immunol.* 2011 ; 12 : 3-4.

37. Lysandropoulos AP, Jaquiéry E, Jilek S, Pantaleo G, Schluep M, Du Pasquier RA. Vitamin D has a direct immunomodulatory effect on CD8+ T cells of patients with early multiple sclerosis and healthy control subjects. *J. Neuroimmunol.* 2011 ; 233 : 240-244.
38. Hernández-Pedro NY, Espinosa-Ramirez G, de la Cruz VP, Pineda B, Sotelo J. Initial immunopathogenesis of multiple sclerosis: innate immune response. *Clin. Dev. Immunol.* 2013 ; 2013 : 413-465.
39. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Smoking and multiple sclerosis susceptibility. *Eur. J. Epidemiol.* 2013 ; 28 : 867-874.
40. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Exposure to environmental tobacco smoke is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2011 ; 17 : 788-793.
41. Microbiote intestinale (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [Internet]. [cité 18 juillet 2020]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
42. Microbiote et SEP | Sep Ensemble [Internet]. [cité 18 juillet 2020]. Disponible sur : <https://www.sep-ensemble.fr/la-sep-au-quotidien/microbiote-sep>
43. Fukudo S, Kanazawa M. Gene, environment, and brain-gut interactions in irritable bowel syndrome. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011 ; 26 : 110-115.
44. Banati M, Csecsei P, Koszegi E, Nielsen HH, Suto G, Bors L, *et al.* Antibody response against gastrointestinal antigens in demyelinating diseases of the central nervous system. *Eur. J. Neurol.* 2013 ; 20 : 1492-1495.
45. Miyake S, Kim S, Suda W, Oshima K, Nakamura M, Matsuoka T, *et al.* Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PLOS ONE* 2015 ; 10 : 137-429.
46. Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI, Quintana FJ, Correale J. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J. neurol., neurosurg. Psychiatry.* 2015 ; 86 : 26-31.
47. Hucke S, Wiendl H, Klotz L. Implications of dietary salt intake for multiple sclerosis pathogenesis. *Mult. Scler.* 2016 ; 22 : 133-139.
48. Swank RL, Dugan BB. Effect of low saturated fat diet in early and late cases of multiple sclerosis. *Lancet* 1990 ; 336 : 37-39.

49. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TI, *et al.* Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult. Scler.* 2013 ; 19 : 1323-1329.
50. Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. Body mass index during adolescence, rather than childhood, is critical in determining MS risk. *Mult. Scler.* 2016 ; 22 : 878-883.
51. Wesnes K, Myhr K-M, Riise T, Cortese M, Pugliatti M, Boström I, *et al.* Physical activity is associated with a decreased multiple sclerosis risk: The EnvIMS study. *Mult. Scler.* 2018 ; 24 : 150-157.
52. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, Stephens D, Banwell B. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA* 2004 ; 291 : 1875-1879.
53. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, Falk KI, Ascherio A. Primary Infection with the Epstein-Barr Virus and Risk of Multiple Sclerosis. *Ann. Neurol.* 2010 ; 67 : 824-830.
54. Lalive d'Épinay P, Du Pasquier R. Sclérose en plaques: l'essentiel. Chêne-Bourg: RMS éditions/Médecine & Hygiène ; 2019.
55. Jaquière E, Jilek S, Schluep M, Le Goff G, Garcia M, Pantaleo G, *et al.* Cytokine mRNA profile of Epstein-Barr virus-stimulated highly differentiated T cells in multiple sclerosis: a pilot study. *J. Neuroimmunol.* 2010 ; 225 : 167-170.
56. Zipp F, Weil JG, Einhäupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat. Med.* 1999 ; 5 : 964-965.
57. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, *et al.* Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J. Intern. Med.* 2014 ; 275 : 398-408.
58. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, Antoniazzi S, Pozzi M, Clementi E, *et al.* No evidence of a link between multiple sclerosis and the vaccine against the human papillomavirus. *Eur. j. epidemiol.* 2013 ; 28 : 101-107.
59. Qu'est-ce que la cellule nerveuse (neurone)? Psychomédia. [Internet]. [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.psychomedica.qc.ca/neurologie/2009-06-20/qu-est-ce-que-la-cellule-nerveuse-neurone>
60. Moreau T. La sclérose en plaques: du diagnostic aux récentes découvertes. Issy-les-Moulineaux Ivry-sur-Seine: Vidal Arsep ; 2008.

61. Sclérose en plaques (SEP). Inserm - La science pour la santé. [Internet]. [cité 21 juillet 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sclerose-en-plaques-sep>
62. Masson E. Aspects neuro-immunologiques des affections touchant le système nerveux central et le système nerveux périphérique: encéphalomyélite allergique expérimentale. EM-Consulte. [Internet]. [cité 22 juillet 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/2299/aspects-neuro-immunologiques-des-affections-toucha>
63. Kastrukoff LF, Morgan NG, Zecchini D, White R, Petkau AJ, Satoh J, *et al.* Natural killer cells in relapsing-remitting MS: effect of treatment with interferon beta-1B. *Neurology* 1999 ; 52 : 351-359.
64. Sand KL, Knudsen E, Rolin J, Al-Falahi Y, Maghazachi AA. Modulation of natural killer cell cytotoxicity and cytokine release by the drug glatiramer acetate. *Cell. Mol. Life. Sci.* 2009 ; 66 : 1446-1456.
65. Huang D, Shi F-D, Jung S, Pien GC, Wang J, Salazar-Mather TP, *et al.* The neuronal chemokine CX3CL1/fractalkine selectively recruits NK cells that modify experimental autoimmune encephalomyelitis within the central nervous system. *FA-SEB. J.* 2006 ; 20 : 896-905.
66. Steinbach K, Piedavent M, Bauer S, Neumann JT, Friese MA. Neutrophils Amplify Autoimmune Central Nervous System Infiltrates by Maturing Local APCs. *J. Immunol.* 2013 ; 191 : 4531-4539.
67. Silverman AJ, Sutherland AK, Wilhelm M, Silver R. Mast cells migrate from blood to brain. *J. Neurosci.* 2000 ; 20 : 401-408.
68. Couturier N, Zappulla JP, Lauwers-Cances V, Uro-Coste E, Delisle M-B, Clanet M, *et al.* Mast cell transcripts are increased within and outside multiple sclerosis lesions. *J. Neuroimmunol.* 2008 ; 195 : 176-185.
69. Ajami B, Bennett JL, Krieger C, McNagny KM, Rossi FMV. Infiltrating monocytes trigger EAE progression, but do not contribute to the resident microglia pool. *Nat. Neurosci.* 2011 ; 14 : 1142-1149.
70. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol.* 2007 ; 17 : 210-218.
71. Meares GP, Ma X, Qin H, Benveniste EN. Regulation of CCL20 expression in astrocytes by IL-6 and IL-17. *Glia* 2012 ; 60 : 771-781.

72. Salou M, Elong Ngono A, Garcia A, Michel L, Laplaud D-A. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *Rev. Med. Interne*. 2013 ; 34 : 479-486.
73. Merrill JE, Kono DH, Clayton J, Ando DG, Hinton DR, Hofman FM. Inflammatory leukocytes and cytokines in the peptide-induced disease of experimental allergic encephalomyelitis in SJL and B10.PL mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 1992 ; 89 : 574-578.
74. Pettinelli CB, McFarlin DE. Adoptive transfer of experimental allergic encephalomyelitis in SJL/J mice after in vitro activation of lymph node cells by myelin basic protein: requirement for Lyt 1+ 2- T lymphocytes. *J. Immunol*. 1981 ; 127 : 1420-1423.
75. Nicoletti F, Patti F, Cocuzza C, Zacccone P, Nicoletti A, Di Marco R, *et al*. Elevated serum levels of interleukin-12 in chronic progressive multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol*. 1996 ; 70 : 87-90.
76. Panitch HS, Hirsch RL, Haley AS, Johnson KP. Exacerbations of multiple sclerosis in patients treated with gamma interferon. *Lancet* 1987 ; 1 : 893-895.
77. Billiau A, Heremans H, Vandekerckhove F, Dijkmans R, Sobis H, Meulepas E, *et al*. Enhancement of experimental allergic encephalomyelitis in mice by antibodies against IFN-gamma. *J. Immunol*. 1988 ; 140 : 1506-1510.
78. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, *et al*. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003 ; 421 : 744-748.
79. O'Connor RA, Prendergast CT, Sabatos CA, Lau CWZ, Leech MD, Wraith DC, *et al*. Cutting edge: Th1 cells facilitate the entry of Th17 cells to the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol*. 2008 ; 181 : 3750-3754.
80. Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, Nambu A, Ishigame H, Kakuta S, *et al*. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol*. 2006 ; 177 : 566-573.
81. Lock C, Hermans G, Pedotti R, Brendolan A, Schadt E, Garren H, *et al*. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nat. Med*. 2002 ; 8 : 500-508.

82. Matusevicius D, Kivisäkk P, He B, Kostulas N, Ozenci V, Fredrikson S, *et al.* Interleukin-17 mRNA expression in blood and CSF mononuclear cells is augmented in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 1999 ; 5 : 101-104.
83. Durelli L, Conti L, Clerico M, Boselli D, Contessa G, Ripellino P, *et al.* T-helper 17 cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon-beta. *Ann. Neurol.* 2009 ; 65 : 499-509.
84. Roy A, Liu X, Pahan K. Myelin Basic Protein-primed T cells Induce Neurotrophins in Glial Cells via $\alpha 5\beta 3$ Integrin. *J. Biol. Chem.* 2007 ; 282 : 222-232.
85. Roy A, Pahan K. Myelin Basic Protein-primed T Helper 2 Cells Suppress Microglial Activation via AlphaVBeta3 Integrin: Implications for Multiple Sclerosis. *J. Clin. Cell. Immunol.* 2013 ; 7 : 158.
86. Lafaille JJ, Nagashima K, Katsuki M, Tonegawa S. Pillars Article: High Incidence of Spontaneous Autoimmune Encephalomyelitis in Immunodeficient Anti-Myelin Basic Protein T Cell Receptor Transgenic Mice. *J. Immunol.* 2013 ; 190 : 3028-3037.
87. Martin-Blondel G, Pignolet B, Liblau RS. Migration et pathogénicité des lymphocytes T CD8 dans les maladies du système nerveux central. *Med. Sci.* 2015 ; 31 : 748-755.
88. Höftberger R, Aboul-Enein F, Brueck W, Lucchinetti C, Rodriguez M, Schmidbauer M, *et al.* Expression of major histocompatibility complex class I molecules on the different cell types in multiple sclerosis lesions. *Brain Pathol.* 2004 ; 14 : 43-50.
89. Crawford MP, Yan SX, Ortega SB, Mehta RS, Hewitt RE, Price DA, *et al.* High prevalence of autoreactive, neuroantigen-specific CD8+ T cells in multiple sclerosis revealed by novel flow cytometric assay. *Blood* 2014 ; 103 : 4222-4231.
90. Hauser SL, Bhan AK, Gilles F, Kemp M, Kerr C, Weiner HL. Immunohistochemical analysis of the cellular infiltrate in multiple sclerosis lesions. *Ann. Neurol.* 1986 ; 19 : 578-587.
91. Lucchinetti CF, Popescu BFG, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, *et al.* Inflammatory Cortical Demyelination in Early Multiple Sclerosis. *N. Engl.J. Med.* 2011 ; 365 : 2188-2197.
92. Obermeier B, Mentele R, Malotka J, Kellermann J, Kümpfel T, Wekerle H, *et al.* Matching of oligoclonal immunoglobulin transcriptomes and proteomes of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. *Nat. Med.* 2008 ; 14 : 688-693.

93. Krumbholz M, Theil D, Derfuss T, Rosenwald A, Schrader F, Monoranu C-M, *et al.* BAFF is produced by astrocytes and up-regulated in multiple sclerosis lesions and primary central nervous system lymphoma. *J. Exp. Med.* 2005 ; 201 : 195-200.
94. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, *et al.* Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2017 ; 376 : 221-234.
95. Symptômes et poussée - Fondation Sclérose en plaques [Internet]. [cité 28 juillet 2020]. Disponible sur: <https://www.arsep.org/fr/170-symp-tomes%20et%20pouss%C3%A9e.html>
96. Moreau T, Fromont A. La sclérose en plaques en 2014. *Images ophtalmol.* 2014 ; 8 : 10-6.
97. Comi G. Why treat early multiple sclerosis patients? Current Opinion in Neurology. *Rev. Prat.* 2000 ; 13 : 235–240.
98. Dutta R, Trapp BD. Anatomopathologie et définition de la sclérose en plaques. *Rev. Prat.* 2006 ; 56 : 1293-1298
99. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, *et al.* The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989 ; 112 : 133-146.
100. Sclérose en plaques : symptômes, diagnostic et évolution [Internet]. [cité 28 juillet 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sclerose-en-plaques/symptomes-diagnostic-formes-maladie>
101. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, *et al.* Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008 ; 131 : 808-817.
102. Comi G, Carra A, Fazekas F, Rieckmann P, Bajenaru O, Hillert J, *et al.* Treatment with glatiramer acetate delays conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome: subgroup analyses. *Lancet* 2008 ; 105 : 904-910.
103. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, *et al.* Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006 ; 67 : 1242-1249.
104. Scherer C, Dubas F. Sclérose en plaques. *Rev. Prat.* 2009 ; 59 : 695-701.

105. Cambier J, Masson M, Masson C, Dehen H. Neurologie. Elsevier Masson ; 2012.
106. Defer G, Brochet B, Pelletier J. Neuropsychologie de la sclérose en plaques. Elsevier Masson ; 2011.
107. DeMorand. Le patient atteint de sclérose en plaques. Elsevier Masson. [Internet]. [cité 30 juillet 2020] Lien URL : http://secure-ecsd.elsevier.com/fr/Ban_Produits/Morand/Morand.pdf
108. Sclérose en plaques. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016. [Internet]. [cité 30 juillet 2020]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxi%C3%A8me-cycle/scl%C3%A9rose-plaques>
109. Gallien P, Nicolas B, Guichet A. Le point sur la sclérose en plaques. Kinesitherap. rev. 2012 ; 12 : 17–22.
110. Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 1994 ; 21 : 9-14.
111. Douleur [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [Internet]. [cité 3 août 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/douleur>
112. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, *et al.* Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain* 2013 ; 154 : 632-642.
113. Leprieur A. Sclérose en plaques: la maladie et les avancées thérapeutiques. Thèse d'exercice. 2020.
114. Hennessey A, Robertson NP, Swingler R, Compston DAS. Urinary, faecal and sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 1999 ; 246 : 1027-1032.
115. Troubles de la déglutition et leurs conséquences | Sep Ensemble [Internet]. [cité 4 août 2020]. Disponible sur: <https://www.sep-ensemble.fr/symptomes-diagnostique/troubles-deglutition>
116. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008 ; 7 : 1139-1151.
117. Huijbregts SCJ, Kalkers NF, de Sonnevile LMJ, de Groot V, Reuling IEW, Polman CH. Differences in cognitive impairment of relapsing remitting, secondary, and primary progressive MS. *Neurology* 2004 ; 63 : 335-339.

118. Siegert R, Abernethy D. Depression in multiple sclerosis: a review. *J. neurol., neurosurg. Psychiatry*. 2005 ; 76 : 469-475.
119. Goldman Consensus Group. The Goldman Consensus statement on depression in multiple sclerosis. *Mult. Scler*. 2005 ; 11 : 328-337.
120. Even C, Laffite C, Etain B, Dardennes R. Les déterminants de la dépression dans la SEP. *L'Encéphale* 1999 ; 25 : 78-85
121. Troubles anxieux : trouble anxieux généralisé [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <https://www.anxiete.fr/troubles-anxieux/trouble-anxieux-generalise/anxiete/>
122. Korostil M, Feinstein A. Anxiety disorders and their clinical correlates in multiple sclerosis patients. *Mult. Scler*. 2007 ; 13 : 67-72.
123. Guilloton L, Lorenzi Pernot A, Montaigu E, Sabetta A, De Charrry C, Landreau I, *et al*. Dysarthrie paroxystique et ataxie : des manifestations rares de la sclérose en plaque. *Rev. Neurol*. 2015 ; 171 : 70.
124. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983 ; 33 : 1444-1452.
125. Surveillance des symptômes physiques de SEP [Internet]. MS One to One™. [Internet]. [cité 6 août 2020]. Disponible sur: <https://www.msonetoone.ch/fr/faits-sur-la-sep/suivre-levolution-de-votre-sclerose-en-plaques/surveillance-des-symptomes>
126. La sclérose en plaques : le diagnostic - Imagerie par résonance magnétique (IRM) (Accès mal voyant) - Midi-Pyrénées Sclérose en Plaques [Internet]. [cité 7 août 2020]. Disponible sur: http://www.mipsep.org/mv/sep_irm.php
127. Barkhof F, Filippi M, van Waesberghe JH, Molyneux P, Rovaris M, Lycklama à Nijeholt G, *et al*. Improving interobserver variation in reporting gadolinium-enhanced MRI lesions in multiple sclerosis. *Neurology* 1997 ; 49 : 1682-1688.
128. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, *et al*. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol*. 2011 ; 69 : 292-302.
129. Buzzard KA, Broadley SA, Butzkueven H. What do effective treatments for multiple sclerosis tell us about the molecular mechanisms involved in pathogenesis? *Int. J. Mol. Sci*. 2012 ; 13 : 665-709.

130. McLean BN, Luxton RW, Thompson EJ. A study of immunoglobulin G in the cerebrospinal fluid of 1007 patients with suspected neurological disease using isoelectric focusing and the Log IgG-Index. A comparison and diagnostic applications. *Brain* 1990 ; 113 : 1269-1289.
131. Tejera-Alhambra M, Casrouge A, de Andrés C, Seyffferth A, Ramos-Medina R, Alonso B, *et al.* Plasma Biomarkers Discriminate Clinical Forms of Multiple Sclerosis. Arias-Carrion O, éditeur. *PLOS ONE* 2015 ; 10 : 128-132.
132. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, *et al.* Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2001 ; 50 : 121-127.
133. Audoin B, Casez O. Critères diagnostics de la sclérose en plaques. *Neurologies* 2012 ; 15 : 18-26
134. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, *et al.* Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 2011 ; 69 : 292-302.
135. VIDAL - Sclérose en plaques - Prise en charge [Internet]. [cité 13 août 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recommandations/2712/sclérose-en-plaques/prise-en-charge/>
136. Page EL, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, *et al.* Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2015 ; 386 : 974-981.
137. Netgen. La plasmaphérèse : technique, complications et indications. Revue Médicale Suisse. [Internet]. [cité 13 août 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-147/La-plasmapherese-technique-complications-et-indications>
138. Brochet, Bruno. Courrier de la SEP 141_ traitement des poussées sévères par échange plasmatique | Ligue française contre la sclérose en plaques [Internet]. [cité 13 août 2020]. Disponible sur: http://www.ligue-sclérose.fr/Media/Files/Courrier-de-la-SEP-141_-traitement-des-poussees-severes-par-echange-plasmatique
139. Papeix C, Lubetzki C, Lyon-Caen O. Traitements actuels de la sclérose en plaques. *Presse Med.* 2010 ; 39 : 381-388.

140. Vermersch P, de Seze J, Ferriby D, Stojkovic T. Interférons et maladies neurologiques. *Rev. Med. Interne*. 2002 ; 23 : 475-480.
141. Ebers GC. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998 ; 352 : 1498-1504.
142. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, *et al.* A phase III trial of intramuscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating-relapsing multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Mult. Scler.* 1995 ; 1 : 118-135.
143. Durelli L, Verdun E, Barbero P, Bergui M, Versino E, Ghezzi A, *et al.* Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002 ; 359 : 1453-1460.
144. Lebrun-Frenay C. Les traitements de première ligne dans la sclérose en plaques. *FMC* 2012 ; 3 : 73-89.
145. Racke MK, Lovett-Racke AE, Karandikar NJ. The mechanism of action of glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. *Neurology* 2010 ; 74 : 25-30.
146. COPAXONE - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 21 août 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp3393-COPAXONE.html>
147. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, *et al.* Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-relapsing multiple sclerosis. *Neurology* 1995 ; 45 : 1268-1276.
148. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, *et al.* Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REbif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008 ; 7 : 903-914.
149. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, *et al.* 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-relapsing multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009 ; 8 : 889-897.
150. Papadopoulou A, D'Souza M, Kappos L, Yaldizli O. Dimethyl fumarate for multiple sclerosis. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2010 ; 19 : 1603-1612.

151. TECFIDERA - VIDAL [Internet]. [cité 28 août 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp5846-TECFIDERA.html>
152. Gold R, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Giovannoni G, Selmaj K, *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2012 ; 367 : 1098-1107.
153. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, *et al.* Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2012 ; 367 : 1087-1097.
154. Résumé des caractéristiques du produit - MITOXANTRONE ACCORD 2 mg/mL, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61760943&typedoc=R>
155. ELSEP - VIDAL [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp3394-ELSEP.html>
156. Edan G, Miller D, Clanet M, Confavreux C, Lyon-Caen O, Lubetzki C, *et al.* Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J. neurol., neurosurg. Psychiatry.* 1997 ; 62 : 112-118.
157. Hartung H-P, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey SP, *et al.* Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002 ; 360 : 2018-2025.
158. NATALIZUMAB –VIDAL [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/22892/natalizumab/>
159. TYSABRI - VIDAL [Internet]. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp3493-TYSABRI.html>
160. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, *et al.* A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2006 ; 354 : 899-910.
161. Dubois V, Moret H, Lafon ME, Brodard V, Icart J, Ruffault A, *et al.* JC virus genotypes in France: molecular epidemiology and potential significance for progressive multifocal leukoencephalopathy. *J. Infect. Dis.* 2001 ; 183 : 213-217.
162. Tysabri European Medicines Agency.[Internet]. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/tysabri>

163. Ho P-R, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol.* 2017 ; 16 : 925-933.
164. Chun J, Hartung H-P. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. *Clin. Neuropharmacol.* 2010 ; 33 : 91-101.
165. Commission de Transparence de la HAS. GILENYA [Internet]. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2913088/fr/gilenya
166. GILENYA - VIDAL [Internet]. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp4988-GILENYA.html>
167. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, *et al.* A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010 ; 362 : 387-401.
168. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, *et al.* Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010 ; 362 : 402-415.
169. Claussen MC, Korn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: teriflunomide. *Clin. Immunol.* 2012 ; 142 : 49-56.
170. Gold R, Wolinsky JS. Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurol. Scand.* 2011 ; 124 : 75-84.
171. Commission de Transparence de la HAS. AUBAGIO (térfiflunomide) [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1730041/fr/aubagio-teriflunomide-immunomodulateur
172. AUBAGIO - VIDAL [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp5847-AUBAGIO.html>
173. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP, *et al.* Randomized Trial of Oral Teriflunomide for Relapsing Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2011 ; 365 : 1293-1303.
174. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, *et al.* Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014 ; 13 : 247-256.

175. Commission de Transparence de la HAS. LEMTRADA [Internet]. [cité 2 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877320/fr/lemtrada
176. Hersh CM, Cohen JA. Alemtuzumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Immunotherapy* 2014 ; 6 : 249-259.
177. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung H-P, *et al.* Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012 ; 380 : 1819-1828.
178. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, *et al.* Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012 ; 380 : 1829-1839.
179. Sclérose en plaques : restrictions d'utilisation de LEMTRADA (alemtuzumab) face à la survenue d'effets secondaires graves - VIDAL. [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/23205/sclerose_en_plaques_restrictions_d_utilisation_de_lemtrada_alemtuzumab_face_a_la_survenue_d_effets_secondaires_graves/
180. HAS. ZINBRYTA (daclizumab), immunosuppresseur [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2742059/fr/zinbryta-daclizumab-immunosuppresseur
181. EMA (European Medicines Agency). Avis de suspension d'utilisation de la spécialité Zinbryta [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/zinbryta-article-20-procedure-multiple-sclerosis-medicine-zinbryta-suspended-eu_fr.pdf
182. Biogen, AbbVie. Announce the Voluntary Worldwide Withdrawal of Marketing Authorizations for ZINBRYTA® (daclizumab) for Relapsing Multiple Sclerosis | AbbVie News Center [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://news.abbvie.com/news/press-releases/biogen-and-abbvie-announce-voluntary-worldwide-withdrawal-marketing-authorizations-for-zinbryta-daclizumab-for-relapsing-multiple-sclerosis.html>
183. Mulero P, Midaglia L, Montalban X. Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* 2018 ; 11 : 175 628-641.
184. HAS. OCREVUS (ocrelizumab), immunosuppresseur (SEP d'emblée progressive) [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863557/fr/ocrevus-ocrelizumab-immunosuppresseur-sep-d-emblee-progressive

185. OCREVUS. VIDAL [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp6672-OCREVUS.html>
186. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, *et al.* Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2017 ; 376 : 221-234.
187. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, *et al.* Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2017 ; 376 : 209-220.
188. VIDAL. Cladribine [Internet]. [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/6990/cladribine/>
189. HAS. MAVENCLAD [Internet]. [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3186725/fr/mavenclad
190. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, *et al.* A Placebo-Controlled Trial of Oral Cladribine for Relapsing Multiple Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 2010 ; 362 : 416-426.
191. Leist TP, Comi G, Cree BAC, Coyle PK, Freedman MS, Hartung H-P, *et al.* Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014 ; 13 : 257-267.
192. Ordre National des Pharmaciens. Les prescriptions et délivrances hors AMM à l'officine - Les pharmaciens - [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: [http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/Les-prescriptions-et-delivrances-hors-AMM-a-l-officine/\(language\)/fre-FR](http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Le-metier-du-pharmacien/Les-fiches-professionnelles/Toutes-les-fiches/Les-prescriptions-et-delivrances-hors-AMM-a-l-officine/(language)/fre-FR)
193. VIDAL - Méthotrexate [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/2347/methotrexate/>
194. Goodkin DE, Rudick RA, VanderBrug Medendorp S, Daughtry MM, Schwetz KM, Fischer J, *et al.* Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1995 ; 37 : 30-40.
195. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit : Mycophénolate Mofétil [Internet]. [cité 7 sept 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0227329.html>

196. Résumé des caractéristiques du produit - CYCLOPHOSPHAMIDE SANDOZ 500 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68564413&typedoc=R>
197. VIDAL - Cyclophosphamide [Internet]. [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/1145/cyclophosphamide/>
198. Brochet B, Deloire MSA, Perez P, Looock T, Baschet L, Debouverie M, *et al.* Double-Blind Controlled Randomized Trial of Cyclophosphamide versus Methylprednisolone in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *PLOS ONE* 2017 ; 12 : 168-172.
199. Vermersch P, Berger T, Gold R, Lukas C, Rovira A, Meesen B, *et al.* The clinical perspective: How to personalise treatment in MS and how may biomarkers including imaging contribute to this? *Mult. Scler.* 2016 ; 22 : 18-33.
200. Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* 2014 ; 27 : 246-259.
201. Bartholomé E. Spasticité: un symptôme de la sclérose en plaques [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://fr.medipedia.be/sclerose-en-plaques/symptomes/la-spasticite-un-symptome-de-la-sclerose-en-plaques>
202. LIORÉSAL - VIDAL [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-oliore01-LIORESAL.html>
203. DANTRIUM - VIDAL [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-jdantr01-DANTRIUM.html>
204. HAS. SATIVEX (delta-9-tétrahydrocannabinol/cannabidiol), analgésique [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1775578/fr/sativex-delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol-analgesique
205. APF France Handicap, Cantalloube S. Vous avez une sclérose en plaques [Internet]. [cité 12 sept 2020]. Disponible sur: http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/IMG/pdf/Brochure_Reeducation_SEP_schering.pdf
206. Brochet B, Deloire MSA, Ouallet J-C, Salort E, Bonnet M, Jové J, *et al.* Pain and quality of life in the early stages after multiple sclerosis diagnosis: a 2-year longitudinal study. *Clin. J. Pain.* 2009 ; 25 : 211-217.

207. Foley PL, Vesterinen HM, Laird BJ, Sena ES, Colvin LA, Chandran S, *et al.* Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain* 2013 ; 154 : 632-642.
208. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, *et al.* EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur. J. Neurol.* 2010 ; 17 : 1113-1188.
209. Moisset X, Goudeau S, Poindessous-Jazat F, Baudic S, Clavelou P, Bouhassira D. Prolonged continuous theta-burst stimulation is more analgesic than « classical » high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul.* 2015 ; 8 : 135-141.
210. X. Moisset, J. Mawet, E. Guegan-Massardier, E. Bozzolo, V. Gilard, E. Tollard, *et al.* French Guidelines For the Emergency Management of Headaches. *Rev. Neurol.* 2016 ; 4897 : 335.
211. Tur C. Fatigue Management in Multiple Sclerosis. *Curr. Treat. Options. Neurol.* 2016 ; 18 : 26.
212. Lapierre Y, Hum S. Treating fatigue. *Int. MS. J.* 2007 ; 14 : 64-71.
213. HAS. MANTADIX (amantadine), dopaminergique [Internet]. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1599740/en/mantadix-amantadine-dopaminergique
214. Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 1989 ; 46 : 676-680.
215. MODAFINIL BIOGARAN - VIDAL [Internet]. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp6236-MODAFINIL-BIOGARAN.html>
216. National Clinical Guideline Centre (UK). Multiple Sclerosis: Management of Multiple Sclerosis in Primary and Secondary Care [Internet]. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248064/>
217. Garrett M, Hogan N, Larkin A, Saunders J, Jakeman P, Coote S. Exercise in the community for people with minimal gait impairment due to MS: an assessor-blind randomized controlled trial. *Mult. Scler.* 2013 ; 19 : 782-789.
218. Hourihan SJ. Managing fatigue in adults with multiple sclerosis. *Nurs. Stand.* 2015 ; 29 : 51-58.

219. Gallien P, Nicolas B, Robineau S, Pétrilli S, Houedakor J, Durufle A. Physical training and multiple sclerosis. *Ann. Readapt. Med. Phys.* 2007 ; 50 : 373-376.
220. HAS. FAMPYRA [Internet]. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2034297/fr/fampyra
221. FAMPYRA - VIDAL [Internet]. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp5264-FAMPYRA.html>
222. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, *et al.* A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010 ; 68 : 494-502.
223. Goodman AD, Cohen JA, Cross A, Vollmer T, Rizzo M, Cohen R, *et al.* Fampri-dine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Mult. Scler.* 2007 ; 13 : 357-368.
224. Van Der Walt A, Sung S, Spelman T, Marriott M, Kolbe S, Mitchell P, *et al.* A double-blind, randomized, controlled study of botulinum toxin type A in MS-re-lated tremor. *Neurology* 2012 ; 79 : 92-99.
225. Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. Tremor in multiple sclerosis. *J. Neu-rol.* 2007 ; 254 : 133-145.
226. Kramer A, Dettmers C, Gruber M. Exergaming with additional postural demands improves balance and gait in patients with multiple sclerosis as much as conventio-nal balance training and leads to high adherence to home-based balance training. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2014 ; 95 : 1803-1809.
227. Ouallet J-C, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurologie* 2004 ; 1 : 415-457.
228. APF France Handicap. La constipation de la SEP. [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/spip.php?article110>
229. Les traitements de la constipation chez l'adulte - VIDAL [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/cons-tipation-adulte.html>
230. Laboratoire COLOPLAST. Peristeen® Système d'irrigation transanale [Internet]. [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.coloplast.ch/peristeen-anal-irriga-tion-system-fr-ch.aspx>

231. Del Popolo G, Mosiello G, Pilati C, Lamartina M, Battaglino F, Buffa P, *et al.* Treatment of neurogenic bowel dysfunction using transanal irrigation: a multicenter Italian study. *Spinal. Cord.* 2008 ; 46 : 517-522.
232. AFU (Association française d'urologie). Prise en charge urologique des vessies neurogènes : Partie 4 : Les pathologies en neuro-urologie : Chapitre C : Troubles vésico-sphinctériens et sclérose en plaques [Internet]. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/prise-en-charge-urologique-des-vessies-neurogenes-partie-4-les-pathologies-en-1>
233. OXYBUTYNINE TEVA - VIDAL [Internet]. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp831-OXYBUTYNINE-TEVA.html>
234. ALFUZOSINE EG - VIDAL [Internet]. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp2382-ALFUZOSINE-EG.html>
235. Lew-Starowicz M, Gianotten WL. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Handb. Clin. Neurol.* 2015 ; 130 : 357-370.
236. SILDÉNAFIL PFIZER - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 22 sept 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp5465-SILDENAFIL-PFIZER.html>
237. Donze C, Malapel L, Lenne B, Louchard P, Neuville V, Haudecoeur P. Alliance : enquête nationale sur le suivi pluridisciplinaire des patients atteints de sclérose en plaques. *Ann. Phys. Rehabil.* 2014 ; 57: 311.
238. APF France Handicap. Livre Blanc de la sclérose en plaques - Etats généraux de la SEP. [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/spip.php?article295>
239. ARSEP Fondation. Centres de Ressources Compétences SEP - Fondation Sclérose en plaques [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.arsep.org/fr/203-centres-de-ressources-competences-sep.html>
240. Laboratoire TEVA. Associations SEP : liste des associations d'aide face à la maladie [Internet]. [cité 26 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.mieux-vivre-avec-la-sep.com/prise-en-charge/associations-et-reseaux/associations-sep/>
241. Société Française de Neurologie. Recommandations - Céphalées [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.sf-neuro.org/specialites-cephalees/recommandations-cephalees>

242. Ministère des solidarités et de la santé. Résumé des caractéristiques du produit - IMIGRANE 6 mg/0,5 ml, solution injectable pour voie sous-cutanée en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69485328&typedoc=R>
243. Ministère des solidarités et de la santé. Notice patient - VERAPAMIL TEVA 120 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62901254&typedoc=N>

ANNEXES

Annexe n°1 : Scores fonctionnels de l'échelle de Kurtzke (124)

Fonction cérébelleuse

Score	Critères
0	Normal
1	Anormal sans handicap
2	Légère ataxie
3	Ataxie modérée des membres ou du tronc
4	Ataxie sévère des quatre membres
5	Impossibilité de réaliser des mouvements coordonnés en raison de l'ataxie
X	À ajouter quand le déficit moteur (grade 3 ou plus du score pyramidal) interfère avec l'examen

Fonction sensitive

Score	Critères
0	Normal
1	Diminution du sens vibratoire ou seulement altération de la reconnaissance de figure dessinée sur la peau, affectant un ou deux membres
2	Légère diminution au touché-piqué ou au sens de position, et/ou diminution modérée du sens vibratoire, dans un ou deux membres ; ou diminution du sens vibratoire (ou de la reconnaissance de figure dessinée sur la peau) dans trois ou quatre membres
3	Diminution modérée au touché-piqué ou au sens de position, et/ou perte du sens vibratoire, dans un ou deux membres ; ou diminution légère du sens tactile nociceptif et/ou diminution modérée de tous les tests proprioceptifs de trois ou quatre membres.
4	Diminution marquée au touché-piqué ou perte de la proprioception, isolées ou associées dans un ou deux membres ; ou diminution modérée au touché-piqué et/ou diminution sévère de la proprioception dans plus de deux membres
5	Perte (essentiellement) de la sensibilité dans un ou deux membres ; ou diminution modérée au touché-piqué et/ou perte de la proprioception de l'ensemble du corps en-dessous de la tête
6	Perte de la sensibilité en-dessous de la tête

Fonction pyramidale

Score	Critères
0	Normal
1	Signes anormaux sans handicap
2	Handicap minime
3	Paraparésie ou hémiparésie légère ou modérée
4	Paraparésie ou hémiparésie marquée ; tétraparésie modérée ; ou monoplégie
5	Paraplégie, hémiplégie, ou tétraparésie marquée
6	Tétraplégie

Fonction du tronc cérébral

Score	Critères
0	Normal
1	Signes uniquement
2	Nystagmus modéré ou autre handicap léger
3	Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire marquée, ou handicap modéré d'autres nerfs crâniens
4	Dysarthrie marquée ou autre handicap marqué
5	Incapacité de déglutir ou parler

Fonction sphinctérienne

Score	Critères
0	Normal
1	Légère dysurie, impériosité ou rétention
2	Dysurie, impériosité modérées, rétention urinaire ou constipation modérée, ou incontinence urinaire rare
3	Incontinence urinaire fréquente
4	Nécessite des sondages quasi-constants
5	Perte de fonction urinaire
6	Perte de fonction urinaire et intestinale

Fonction visuelle

Score	Critères
0	Normal
1	Scotome avec acuité visuelle corrigée $> 0,67$
2	Scotome sur l'œil le plus atteint avec une acuité visuelle entre 0,34 et 0,67
3	Large scotome sur l'œil le plus atteint, ou réduction du champ visuel, avec acuité visuelle comprise entre 0,2 et 0,33
4	Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel, acuité visuelle entre 0,1 et 0,2 ; ou grade 3 avec acuité visuelle du meilleur œil $< 0,3$
5	Acuité visuelle de l'œil le plus atteint $< 0,1$; ou grade 4 avec acuité visuelle du meilleur œil $< 0,3$
6	Grade 5 avec acuité visuelle du meilleur œil $< 0,3$
X	À ajouter quand il y a pâleur temporale

Fonction cérébrale

Score	Critères
0	Normal
1	Altération isolée de l'humeur (n'affecte pas le score EDSS)
2	Diminution légère de l'idéation
3	Diminution modérée de l'idéation
4	Diminution marquée de l'idéation
5	Démence

Autres fonctions

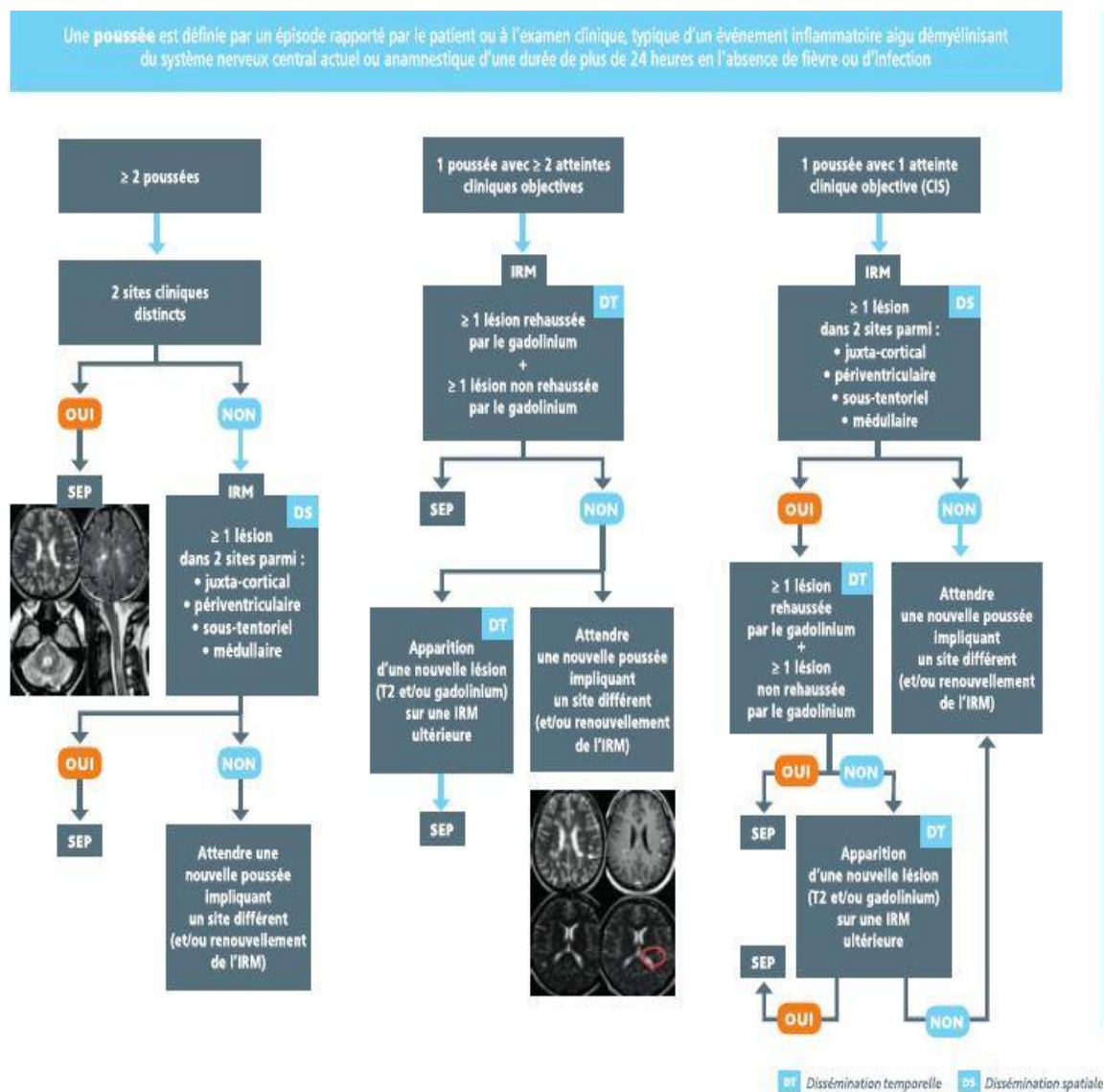
Score	Critères
0	Normal
1	Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP

Annexe 2 : Echelle EDSS (Expanded disability status scale) (124)

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulateur.
3.5	Totalement ambulateur, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	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. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

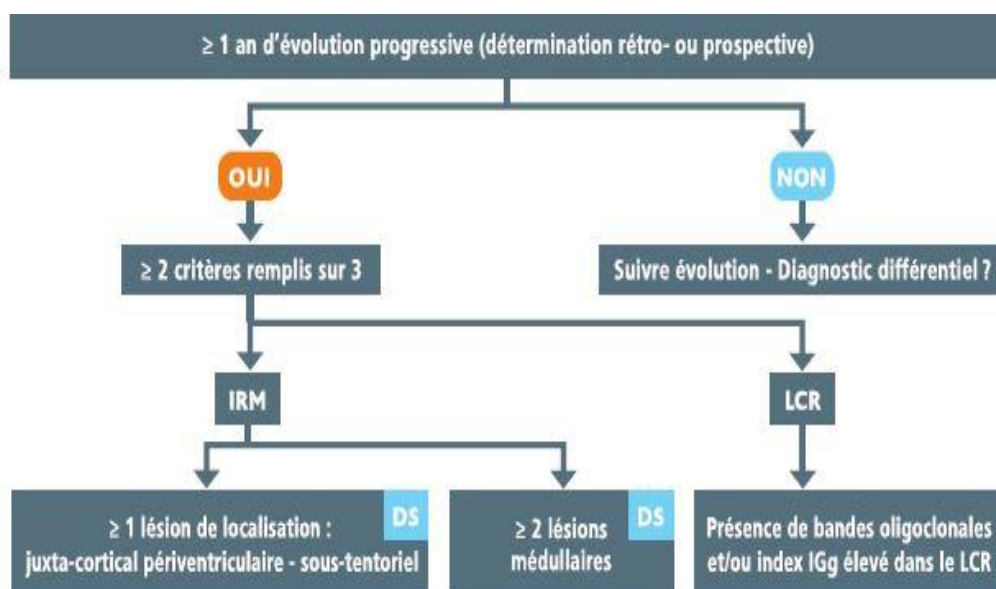
Annexe n°3 : Algorithme Décisionnel Diagnostique de la SEP-RR (133)

SEP récurrente-rémittente (RR)



Annexe n°4 : Algorithme Décisionnel Diagnostique de la SEP-PP (133)

SEP primaire-progressive (PP)



Diagnostiques différentiels de la SEP

Affections de l'œil	(Leuco)-encéphalopathies	Affections du tronc cérébral	Myélopathies
NO ischémique NO héréditaire NO infiltrative: méningiome, gliome Inflammatoire: sarcoïdose, lupus, Sussac Infectieuse: syphilis, viral, Lyme Toxique/carentielle: alcool Atteinte rétinienne Neuromyéélite optique	Métaboliques Vasculaires: CADASIL, vascularites Infectieuses: tuberculose, Whipple, abcès cérébral Inflammatoires: sarcoïdose, lupus, SAPL, Behçet, vascularites Tumorales	Vasculaires: angiome caverneux Tumorales Inflammatoires: sarcoïdose, lupus Infectieuses: syphilis, listeria, viral, Lyme Toxiques Métaboliques Myélinolysis centropontine	Compressive Ischémique, malformation artério-veineuse Inflammatoires: neuro-myélite optique, sarcoïdose, lupus, Gougerot-Sjögren Infectieuses: viral, Lyme, syphilis, tuberculose Toxique/métaboliques: carence B12, cuivre Tumorales

Annexe 5 : Liste des différents CRC-SEP répartis sur le territoire français (239)

<i>Localisation des CRC-SEP</i>	<i>Nom du CRC-SEP et contacts associés</i>
Amiens	ParcSEP Départements : 59-62-02-80 Tel : 03 20 49 04 04 secretariat@gsep.fr www.gsep.fr
Caen	Réseau Bas-Normand Départements : 14-50-61 www.rbn-sep.org Tel : 02 31 08 16 00 rbn-sep@wanadoo.fr
Clermont-Ferrand	Réseau Neuro SEP Auvergne Départements : 03-15-43-63 www.reseau-neuro-sep-auvergne.org Tel : 04 73 15 14 45 reseausepauvergne@wanadoo.fr
Dijon	SEP Bourgogne Départements : 21-58-71-89 http://sep.esante-bourgogne.fr/ Tel : 03 80 29 53 97 crc.sep.bfc@chu-dijon.fr
Lille	ParcSEP Départements : 59-62-02-80 www.gsep.fr Tel : 03 20 49 04 04 secretariat@gsep.fr
Lyon	Rhône-Alpes SEP Départements : 01-07-26-38-42-69-73-74 www.rhone-alpes-sep.org Tel : 04 72 68 13 14 secretariat@rhone-alpes-sep.org
Marseille	PACASEP Départements : 04-05-06-13-83-84 www.pacasep.org Tel : 04 91 42 00 96 pacasep@free.fr
Nancy	LORSEP Départements : 54-55-57-88 www.lorsep.org Tel : 03 83 30 27 78 lorsep@orange.fr ou lorsep.infirmiere@orange.fr

Nantes	SEP Pays de Loire Départements : 44-49-72-53-85 www.resep-paysdeloire.org Tel : 02 40 16 52 01 contact@resep-paysdeloire.org	
Paris	Sindéfi Départements : 75-77-91-93-94 www.sindefi.org Tel : 01 58 43 39 00 coordination@sindefi.org	SEP IDF Ouest Départements : 78-92-95 www.sepouest.fr Tel : 01 39 21 81 30 reseau.sep.idf.ouest@orange.fr
Rennes	SEP-Bretagne Départements : 22-29-35-56 neurobretagne-oniric.com Tel : 02 99 28 37 09 anne.lambert@chu-rennes.fr	
Rouen	Eure-Seine Sclérose en Plaques Départements : 7627 www.res-sep.fr Tel : 02 35 89 11 65 RES-SEP@wanadoo.fr	
Strasbourg	AlsaCEP Départements : 67-68 www.alsacep.org Tel : 03 89 30 54 17 infos@alsacep.org	
Toulouse	Pôle ressources régional des Maladies NeuroDégénératives Départements : 31-32-81-82-09-12-46-65 www.pole-mnd.com Tel : 05 62 74 18 79 contact@pole-mnd.com	
Tours	Neuro-Centre Départements : 18-28-36-37-41-45 www.reseauneurocentre.fr Tel : 02 47 77 06 45 contact@reseauneurocentre.fr	

Annexe n°6 : Liste (non exhaustive) des principales associations de patients luttant contre la SEP en France (240).

ASSOCIATIONS ET RÉSEAUX

Les associations

Association française des sclérosés en plaques (AFSEP)

2 rue Farman – Technoclub C

31700 Blagnac

Tél. : 05 34 55 77 00

E-mail : afsep@afsep.fr

Site : afsep.fr

Association des paralysés de France (APF) – Mission SEP

17 bd Auguste Blanqui

75013 Paris

Tél. : 01 40 78 69 00

Écoute infos/SEP, n° vert : 0 800 854 976

(du lundi au vendredi, 13h-18h)

Site : www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr

Association Notre Sclérose

www.notresclerose.org

Fondation pour l'aide à la recherche sur la sclérose en plaques (ARSEP)

14 rue Jules Vanzuppe

94200 Ivry-sur-Seine

Tél. : 01 43 90 39 39

Fédération internationale de la sclérose en plaques (ou MSIF)

Site : www.msif.org

Ligue française contre la sclérose en plaques (LFSEP)

40 rue Durantou

75015 Paris

Écoute SEP : 0 810 808 953 ou 01 53 98 98 87

E-mail : info@ligue-sclerose.fr

Site : www.ligue-sclerose.fr

Union associative pour lutter contre la sclérose en plaques (UNISEP)

Site : www.unisep.org

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.