

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 14 avril 2014

Par Melle BURETTE Clémence

**Sclérose en plaques et innovations thérapeutiques :
place de la Fampridine.**

Membres du jury :

Président : Mr Dine Thierry
Professeur de pharmacie clinique - Université Lille II

Assesseur : Mr Frimat Bruno
Maitre de conférence associé - Université Lille II

Membre extérieur : Mme Tousset Vandendooren Dominique
Docteur en pharmacie - Haubourdin



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Patrick PELAYO Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Monique CAPRON Professeur Salem KACET Madame Stéphanie DAMAREY Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Edouard DANJOU
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie

Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique

M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)
----	--------	-------	------------------------------

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
----	---------	---------	--------------------------

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire

M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur Bruno Frimat, mon conseiller de thèse. Je vous remercie pour tous vos conseils, et pour l'attention portée à mon travail.

A Monsieur Thierry Dine, qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

A Madame Dominique Tousset. Merci d'avoir accepté d'être membre du jury de cette thèse, et de m'avoir accueillie dans votre officine pour chacun de mes stages.

A mes parents, grâce à qui j'en suis là aujourd'hui.

A ma sœur,

A ma famille,

A mes amis,

A Margot et Hélène, merci pour toutes ces années d'amitié, et un merci particulier à Margot pour m'avoir fait bénéficier de ses talents d'infographiste.

A Aurélien, merci pour la relecture, et merci pour tout le reste.

A Meagann et Audrey pour cette première année inoubliable, et à Althea, Amandine, Benjamin, Justin et Marine pour les suivantes : merci d'avoir rendu ces années de fac aussi sympas.

A mes collègues, de Harnes et de Haubourdin, pour m'avoir accueillie toutes ces années et pour tout ce qu'elles m'ont appris.

Table des matières

Abréviations.....	12
Introduction.....	14
I. Généralités sur la Sclérose en Plaques.....	15
A. Définition	15
B. Epidémiologie.....	15
C. Etiologies.....	15
1. Susceptibilité génétique	16
2. Facteurs géographiques.....	18
3. Facteurs environnementaux.....	20
II. Physiopathologie de la SEP	21
A. Bref rappel sur le système nerveux central (12)	21
B. Immunopathologie de la SEP	23
1. Un modèle animal : l'Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale (EAE) (14).....	23
2. Immunopathologie chez l'Homme	24
C. Clinique	35
1. Les modes évolutifs	35
2. Manifestations cliniques	36
3. Signes inauguraux	42
4. Evolution	42
D. Diagnostic.....	46
1. L'IRM nucléaire (Imagerie par Résonance Magnétique)	47
2. L'étude du Liquide Céphalo Rachidien (LCR)	53
3. Les potentiels évoqués visuels (PEV)	54
E. Critères diagnostiques.....	55
III. Traitements des poussées.....	57
A. Les corticoïdes (54)	57

B.	La plasmaphérese	58
IV.	Traitements de fond	58
A.	Les immunomodulateurs	59
1.	Les interférons bêta (IFN β)	59
2.	L'Acétate de glatiramère ou Copolymère-1 (COPAXONE®).....	66
B.	Les immunosuppresseurs	70
1.	La Mitoxantrone (ELSEP®)	70
2.	Le Natalizumab (TYSABRI®)	73
3.	Le Fingolimod ou FTY 720 (GILENYA®)	79
4.	Les autres immunosuppresseurs	85
V.	Perspectives thérapeutiques	87
A.	Les nouvelles thérapeutiques par voie orale	87
1.	BG-12 ou diméthylfumarate (TECFIDERA®)	87
2.	Le Teriflunomide (AUBAGIO®) (92) (11)	89
3.	La Cladribine	90
4.	Le Laquinimod (92)	91
5.	Le Siponimod (BAF312) (10).....	92
6.	Le Finategrast (96) (97)	92
B.	Les nouvelles thérapeutiques par voie injectable : les anticorps monoclonaux.....	93
1.	L'Alemtuzumab	93
2.	Le Daclizumab HYP	94
3.	Le Rituximab (MABTHERA®)	95
4.	L'Ofatumumab.....	96
5.	L'Ocrelizumab	96
C.	Neuroprotection et remyélinisation	96
1.	Remyélinisation.....	96
2.	Neuroprotection.....	97
VI.	Stratégie thérapeutique	98

A.	Après un syndrome clinique isolé (CIS) (65) (105)	98
B.	Prise en charge de la SEP récurrente-rémittente (65) (106)	99
C.	Prise en charge de la SEP secondairement progressive (65)	102
D.	Prise en charge de la SEP progressive primaire (65).....	102
E.	Grossesse et SEP (56).....	103
F.	Place des nouveaux traitements dans la stratégie thérapeutique (107)	103
VII.	Traitements symptomatiques.....	105
A.	Les traitements symptomatiques usuels.....	105
1.	Déficits et qualité de vie	105
2.	Spasticité.....	105
3.	Troubles vésico-sphinctériens et sexuels.....	106
4.	Troubles thymiques et cognitifs.....	106
5.	Douleurs.....	107
6.	Fatigue (28).....	107
7.	La médecine non conventionnelle (109).....	107
B.	La Fampridine : premier médicament indiqué pour l'amélioration de la marche des patients atteints de SEP	108
1.	Rappels sur la conduction nerveuse dans le SNC (12)	108
2.	Présentation	109
3.	Indication.....	110
4.	Posologie	111
5.	Mécanisme d'action (111) (113) (114)	111
6.	Contre-Indications et interactions médicamenteuses (19) (112) (113)...	112
7.	Effets Indésirables (112) (113)	113
8.	Mise en place du traitement	115
9.	Education thérapeutique du patient.....	117
10.	Etudes d'efficacité (111) (112)	118
11.	Une « Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle » (115)	123

12. Place de la Fampridine dans la prise en charge des troubles de la marche (112).....	124
13. Etudes complémentaires.....	125
14. Conclusion	133
VIII. Accompagnement des patients.....	134
A. Administration des spécialités auto-injectables	134
B. En voyage	138
C. Les poussées	139
D. Mesures hygiéno-diététiques.....	139
1. Généralités.....	139
2. Activité physique	140
E. Associations et réseaux de soin	140
F. Plaquette d'information sur le FAMPYRA® adressée aux patients	142
Conclusion.....	143
Annexes.....	145
Bibliographie.....	158

Abréviations

Ac : Anticorps

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

ASAT- ALAT: Aspartate Amino Transférase - Alanine Amino Transférase

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BCR : B Cell Receptor

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

BU : Bandelette Urinaire

Cellules NK : cellules Natural-Killer

CIS : syndrome clinique isolé

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CNPase : Cyclic-nucleotide phosphodiesterase

CPAg : Cellule Présentatrice d'Antigène

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

EAE : Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale

ECBU : Examen Cyto Bactériologique des Urines

ECG : Electrocardiogramme

EDSS : Expanded Disability Status Scale

EMA : European Medicines Agency

HAS : Haute Autorité de Santé

HLA : Human Leukocyte Antigen

ICAM : Intra Cellular Adhesion Molecul

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobulines

IL : Interleukine

ILR-7 et ILR-2 : Récepteur à l'interleukine 7 et 2

IM : Intra Musculaire

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

IV : Intra Veineuse

LcB : Lymphocyte B
LCR : Liquide Céphalo Rachidien
LcT : lymphocyte T
LEMP : Leuco Encéphalopathie Multifocale Progressive
LFA-1 : Lymphocyte function-associated antigen 1
MAG : Myelin Associated Glycoprotein
MNC : Médecine Non Conventiionnelle
MOG : Glycoprotéine Oligodendrocytaire de la Myéline
MPR : Médecine Physique et Réadaptation
MSWS : Multiple Sclerosis Walking Scale
NFS : Numération Formule Sanguine
NFκB : Nuclear Factor kappa B
NORB : Névrite Optique Rétro Bulbaire
PBM : Protéine Basique de la Myéline
PEV : Potentiels Evoqués Visuels
PLP : Protéine ProtéoLipidique
SC : Sous Cutanée
SEP : Sclérose en plaques
SF : Système Fonctionnel
SNC: Système Nerveux Central
T25FW : Timed 25-Foot Walk
TCR : T Cell Receptor
TGFβ : Transforming Growth Factor
TNF : Tumor Necrosis Factor
VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule
VLA-4 : Very Late Antigen-4

Introduction

La Sclérose en plaques est une maladie inflammatoire dégénérative chronique du système nerveux central. Elle est la première cause de handicap neurologique non traumatique chez l'adulte.

Il existe plusieurs formes cliniques de SEP, mais elle évolue généralement par épisodes de poussée-rémission conduisant à un handicap fonctionnel, progressivement responsable d'une perte d'autonomie.

Bien que les mécanismes du déclenchement de la maladie ne soient pas encore totalement élucidés, la recherche permet de comprendre de mieux en mieux cette pathologie, et ainsi de développer de nouveaux traitements.

L'arsenal thérapeutique actuellement à disposition des soignants est varié et en constante évolution avec l'arrivée récente de nouvelles molécules dont : Natalizumab, premier anticorps monoclonal utilisé dans la SEP, ainsi que la première thérapie par voie orale : Fingolimod.

Les progrès de la recherche ont également conduit à évaluer des traitements déjà utilisés dans d'autres pathologies, et à découvrir de nouvelles molécules qui semblent être prometteuses, dont Diméthylfumarate et Tériflunomide, actuellement en voie de commercialisation.

En parallèle de ces traitements de fond, des nouveautés apparaissent également dans la prise en charge des symptômes. En effet, depuis avril 2013, les patients atteints de troubles de la marche peuvent se voir proposer un nouveau traitement : Fampridine (FAMPYRA®). Cette molécule pourrait améliorer leur qualité de vie et représente donc un réel enjeu de santé publique.

Le but de ce travail est de positionner le traitement par Fampridine dans la stratégie thérapeutique de la SEP, et de réaliser une plaquette d'information destinée aux patients, afin d'aider à la compréhension de ce traitement.

Après une présentation générale de la SEP (immunopathologie, clinique, diagnostic), nous passerons en revue les traitements de fond actuels ainsi que les perspectives thérapeutiques. Puis, nous aborderons les traitements symptomatiques et nous nous attarderons plus particulièrement sur la présentation du FAMPYRA®.

Enfin, nous évoquerons ce qui est actuellement fait en matière d'accompagnement du patient, et présenterons la plaquette d'information « Mon traitement par FAMPYRA® » destinée aux patients.

I. Généralités sur la Sclérose en Plaques

A. Définition

La Sclérose En Plaques (SEP) est une maladie inflammatoire et démyélinisante multifocale du système nerveux central (cerveau et moelle épinière), induisant une dégénérescence des fibres nerveuses. (1)

Elle a été décrite pour la première fois en 1868 par le professeur Charcot.

Elle est caractérisée par la formation de « plaques » de sclérose dans la substance blanche, caractéristique d'où lui vient son nom.

Les atteintes sont diverses et résultent de la localisation de ces plaques.

Elle évolue en général par épisodes aigus imprévisibles, appelés poussées, avant d'évoluer vers un mode progressif.

Bien qu'ayant été découverte il y a plus d'un siècle, sa physiopathologie n'est à ce jour toujours pas pleinement élucidée et aucun traitement curatif n'existe.

B. Epidémiologie

La SEP est la première cause non traumatique de handicap chez l'adulte jeune ; elle apparaît en général entre l'âge de 20 et 40 ans, mais peut également survenir durant l'enfance (mais elle est rare avant 15 ans), ou tardivement, après 40 ans ; c'est surtout le cas de la forme progressive d'emblée.

Elle touche environ 2 millions d'individus à travers le monde. La France compte plus de 80 000 malades, avec une incidence de 3 000 à 5 000 nouveaux cas par an, et un ratio de deux femmes pour un homme. (2)

C. Etiologies

La SEP est une maladie multifactorielle, dont l'origine précise n'est pas encore connue. Elle semble associée à des facteurs géographiques, génétiques et environnementaux, un seul facteur ne suffisant pas : il faut l'association de plusieurs facteurs de susceptibilité pour déclencher la maladie.

1. Susceptibilité génétique

La SEP n'est pas une maladie génétique proprement dite, mais il existe une certaine susceptibilité génétique. Il existe notamment des formes familiales, qui restent cependant rares. Plus le lien de parenté est étroit, et donc la part d'ADN « commune », plus le risque de développer une SEP augmente. Ainsi, le risque de développer une SEP est de : (3) (4)

- 1/1 000 pour la population générale
- 1/600 pour la population générale dans le nord de l'Europe
- 1/200 pour un enfant né d'un parent atteint
- 1/55 pour les demi-frères ou demi-sœurs d'un sujet atteint
- 1/40 pour le frère/la sœur ou le jumeau dizygote d'un sujet atteint
- 1/17 pour un enfant né de 2 parents atteints
- 1/3 pour le jumeau homozygote d'un sujet atteint.

Une trentaine de gènes serait impliquée, comme par exemple les gènes codant pour les récepteurs à l'IL2 et à l'IL7, mais le gène le plus déterminant est le locus HLA du chromosome 6 : haplotype HLA-DR2. (5)

Trois gènes de cet haplotype sont incriminés : (6)

- le HLA-DRQ1*1501 codant pour la molécule HLA-DR2b, le principal allèle de susceptibilité de la SEP,
- le HLA-DRQ1*0101 codant pour la molécule HLA-DR2a,
- le HLA-DQB1*0602 codant pour la molécule HLA-DQ6.

Cependant, un même gène pourra avoir deux effets différents en fonction des autres gènes avec lesquels il interagit. Ainsi, le gène HLA-DRQ1*1501, s'il est associé à l'allèle HLA-DRB1*0801 en Trans, augmente le risque de développer une SEP, alors que s'il est associé à l'allèle HLA-DRQ1*1401 en Trans, celui-ci diminue le risque de développer une SEP.

Cela montre donc que l'interaction entre les gènes HLA de classe II situés sur chacun des chromosomes de la sixième paire de chromosomes est également importante concernant la contribution de ceux-ci à la susceptibilité à développer la maladie.

D'autres gènes semblent également impliqués dans la susceptibilité génétique de la SEP. C'est le cas des gènes du HLA de classe I. Le gène HLA-A*0301 semble être un gène de prédisposition à la maladie, contrairement aux gènes HLA-A*0201 et HLA-C*05 qui semblent être des gènes protecteurs. (6)

D'autres gènes situés dans des régions non HLA sont impliqués. Ceux-ci peuvent être des gènes immunologiques, des gènes neurologiques ou autres. Les gènes immunologiques peuvent coder pour des protéines ayant un rôle dans la réponse lymphocytaire T, pour des récepteurs aux interleukines, pour des transducteurs de signaux, etc...

Ainsi, le gène (variante rs6897932) codant pour le récepteur à l'interleukine 7 (IL7-R) semble associé à un risque plus élevé de SEP, car il favorise la maturation et la prolifération lymphocytaire.

De même, une variante génétique (rs2104286) du gène codant pour la chaîne alpha du récepteur à l'interleukine 2 (IL2-R α ou CD25), semble également avoir un rôle dans le développement de la SEP. Il y aurait une diminution du taux d'IL2-R α soluble, qui a pour rôle d'inhiber la signalisation IL-2 induite, mais qui peut également renforcer la prolifération des lymphocytes T. (6)

La SEP est donc une maladie polygénique, à laquelle de nombreux gènes sont associés, chacun apportant une petite contribution dans la susceptibilité génétique.

Associated gene*	Proposed function	Chromosome location	SNP or allele	Position	Risk (odds ratio) [†]	Replicated in independent study
<i>Immunological genes</i>						
HLA-DR	Antigen presentation	6p21.3	DRB1*1501	Entire allele	5.0	Yes
HLA-A	Antigen presentation	6p21.3	A*0301	Entire allele	1.9	No
			A*0201	Entire allele	0.6	No
HLA-C	Antigen presentation	6p21.3	C*05	Entire allele	ND	No
IL2RA (also known as CD25)	Cytokine receptor; apoptosis	10p15	rs2104286	Intron 1	0.8	Yes
IL7R (also known as CD127)	Cytokine receptor; cell survival	5p13	rs6897932	Exon 6	1.2	Yes
CD58 (also known as LFA3)	Cell-cell adhesion	1p13	rs2300747	Intron 1	0.8	Yes
TYK2	Cell signalling	19p13.2	rs34536443	Exon 23	1.3	Yes
CD226	Co-stimulation	18q22	rs763361	Exon 7	1.1	No
PDE4B	Signal transduction in inflammatory cells	1p31	rs1321172	5' region	1.1	No
<i>Neurological genes</i>						
ACCN1	Neuronal pH-sensitive ion channel	17q11.2	rs28936	3' UTR	2.0	No
KIF1B	Axonal transport	1p36.22	rs12044852	Intron 1	1.4	No
ALK	Protein tyrosine kinase receptor; brain development	2p23	rs7577363	Intron 3	1.4	No
ANKRD15	Specific function unknown; neuronal development	9p24	rs10975200	Intron 1	1.1	No
<i>Genes of other or unknown function</i>						
RPL5	Ribosomal protein; chaperone for the 5S rRNA	1p22	rs6604026	Intron 6	1.1	No
CLEC16A	Sugar-binding C-type lectin	16p13	rs6498169	Intron 22	1.2	Yes
			rs12708716	Intron 19	1.2	Yes
DBC1	Cell cycle arrest; apoptosis	9q33	rs10984447	Intron 5	1.17	No
FAM69A	Protein binding	1p22	rs11164838	Intron 1	1.11	No
			rs7536563	Intron 1	1.12	No
EVI5	Cell cycle control	1p22	rs10735781	Intron 11	1.11	No
			rs6680578	Intron 2	1.11	No

Figure 1 : Gènes associés au risque de développer une SEP (6)

2. Facteurs géographiques

En France, la répartition de la SEP n'est pas homogène. En effet, on observe un gradient Nord-Est Sud-Ouest, avec au Nord-Est une prévalence de 100 à 120 cas de SEP pour 100 000 habitants, contre 50 à 80 cas pour 100 000 habitants au Sud-Ouest de la France.

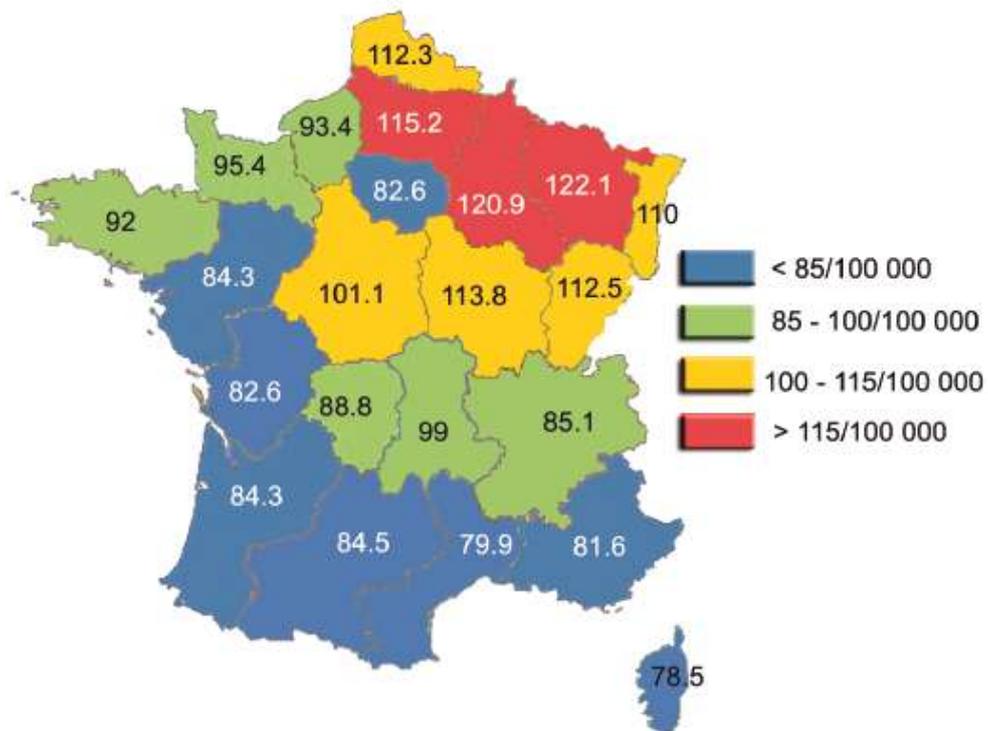


Figure 2 : Prévalence de la SEP en France (7)

Cette inégalité de répartition se retrouve également au niveau mondial. En effet, dans chaque hémisphère, la prévalence de la SEP augmente en s'éloignant de l'équateur. (8) Ainsi dans l'hémisphère Nord, on retrouve un gradient Nord-Sud allant d'environ 5 cas de SEP pour 100 000 habitants et par an au sud, à plus de 30 cas pour 100 000 habitants et par an au Nord. (3)

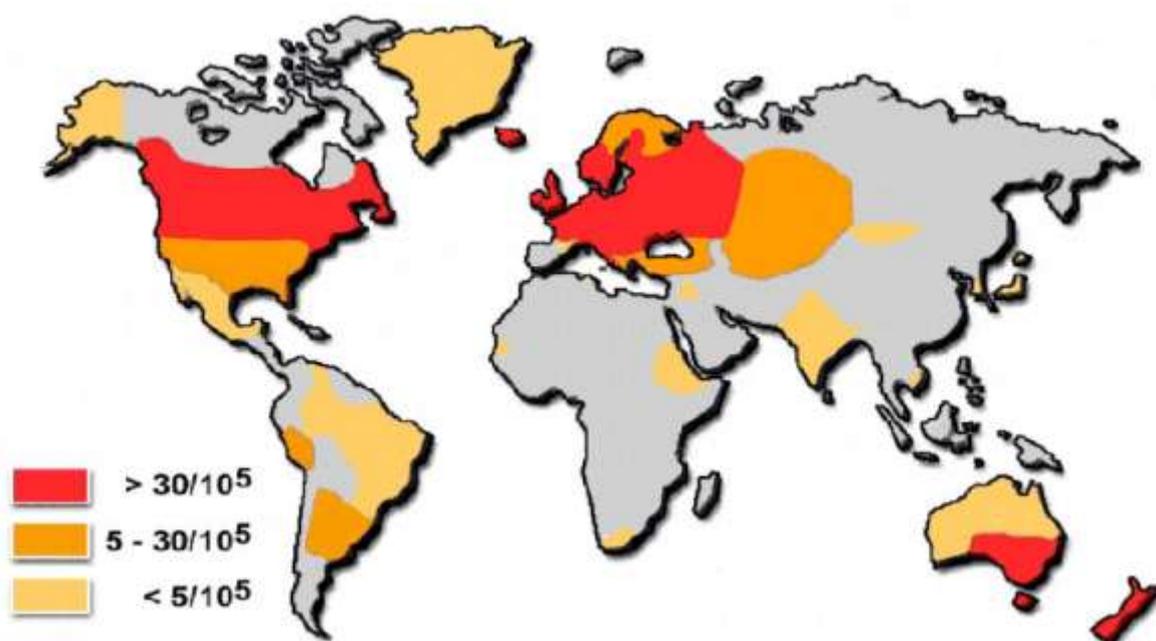


Figure 3 : Prévalence mondiale de la SEP (8)

Des études de migration ont également démontré que, pour un individu qui migre d'un pays à un autre, le risque de développer une SEP est variable en fonction de l'âge auquel se fait cette migration. Ainsi, si un individu quitte son pays d'origine après l'âge de quinze ans, il conservera le risque de la population de ce pays, alors que s'il migre avant cet âge, il acquerra le risque de la population du pays dans lequel il immigré. (3)

Ceci montre alors l'influence de facteurs environnementaux quant au risque de survenue de la SEP.

3. Facteurs environnementaux

a) Facteurs infectieux

Au départ, l'hypothèse était que la SEP était due à une infection ; notamment car un taux élevé d'anticorps dirigés contre divers virus sont souvent retrouvés dans le LCR des patients atteints de SEP. (3)

A ce jour, le virus pour lequel les arguments les plus solides ont été démontrés est le virus de la mononucléose infectieuse : l'Epstein-Barr Virus (EBV).

En effet, un taux élevé d'anticorps anti-EBV serait en rapport avec une augmentation du risque de développer une SEP ; les sujets séronégatifs pour l'EBV auraient un risque dix fois moins élevé de développer une SEP. (9) Cependant, cela serait vrai uniquement en cas d'infection tardive, c'est-à-dire à partir de l'adolescence, alors qu'une infection dans la petite enfance avant l'âge de six ans serait un facteur protecteur.

Cette corrélation entre infection à EBV et développement de la SEP pourrait s'expliquer par le fait qu'il existe des similitudes entre les structures de l'EBV et de la Protéine Basique de la Myéline (PBM) : le système immunitaire attaquerait donc la myéline à la place du virus. (4)

D'un autre côté, le risque de développer une maladie auto-immune (comme la SEP) augmente quand le taux d'infections diminue. En effet, le fait de contracter des infections induit la production de plus de lymphocytes T régulateurs qui permettent de maîtriser les lymphocytes T autoréactifs. C'est ce qu'on appelle la théorie de l'hygiène. (4)

b) Rôle de la vitamine D

La vitamine D semble avoir un rôle dans le développement de la SEP. En effet, la prévalence de la SEP est plus élevée dans les régions de pauvre ensoleillement ; ensoleillement qui est lui-même responsable de la synthèse de la vitamine D au niveau cutané. Ce constat est également vrai pour d'autres maladies auto-immunes telles que le lupus. (4)

Celle-ci régulerait les niveaux d'expression de molécules HLA et donc la présentation antigénique, mécanismes impliqués dans le développement de la SEP. (6)

De plus, chez les patients atteints de SEP, on note un lien entre le taux sanguin de vitamine D et le handicap à venir, l'atrophie cérébrale à l'IRM et les hypersignaux T2. Les patients ayant un taux sanguin de vitamine D inférieur à 20ng/mL font également deux fois plus de poussées que les patients ayant un taux à 40ng/mL, qui est la valeur normale basse. (10)

Il est alors envisagé de mettre en place une supplémentation systématique modérée en vitamine D chez les patients atteints de SEP, la vitamine D pouvant avoir des effets à la fois anti-inflammatoire, neuroprotecteur voire immunomodulateur. (11)

c) Rôle du tabac

Le risque de développer une SEP augmente avec la consommation de tabac. Le risque est alors plus élevé pour les gros fumeurs que pour les fumeurs dits classiques, lui-même plus élevé que pour les non-fumeurs. De plus, les fumeurs seront susceptibles de développer des formes plus sévères que les non-fumeurs. (4)

De la même manière, le tabagisme passif peut favoriser le déclenchement d'une SEP ; c'est particulièrement le cas de SEP survenues chez des enfants subissant le tabagisme des parents. (5)

II. Physiopathologie de la SEP

A. Bref rappel sur le système nerveux central (12)

L'élément de base du SNC est le neurone. Celui-ci se compose d'un corps cellulaire et de ses prolongements, les axones.

La substance grise du SNC correspond à l'ensemble formé par les corps cellulaires, et la substance blanche aux prolongements axonaux entourés d'une gaine de myéline.

Le rôle principal des axones est la transmission de l'influx nerveux. La gaine de myéline, créée par enroulement des oligodendrocytes autour des axones, permet d'accélérer cette transmission d'information. Dans la SEP, la gaine de myéline est progressivement détruite, ce qui altère donc la conduction nerveuse.

On retrouve également d'autres cellules dans le SNC, on les appelle cellules gliales. Il s'agit notamment des astrocytes, qui assurent la cohérence du tissu cérébral et exercent un rôle nutritionnel pour les neurones. Dans la SEP, ils ont également un rôle de cellule présentatrice d'antigène (CPAg) et peuvent être responsables de la survenue d'une cicatrice gliale au niveau des plaques de sclérose.

Enfin, les cellules microgliales (la microglie) sont responsables du nettoyage du tissu cérébral en éliminant les déchets, et peuvent également jouer le rôle de CPAg dans la SEP.

Tout autour de ce système, on retrouve la Barrière Hémato Encéphalique (BHE), essentiellement composée de cellules endothéliales reliées entre elles par des jonctions serrées. Cette barrière entre la circulation sanguine et le SNC n'est pas parfaitement hermétique, mais joue un rôle de filtre qui permet ou empêche le passage de certaines molécules de façon sélective. Son intégrité, et donc son rôle de barrage filtrant, sont atteints dans la SEP.

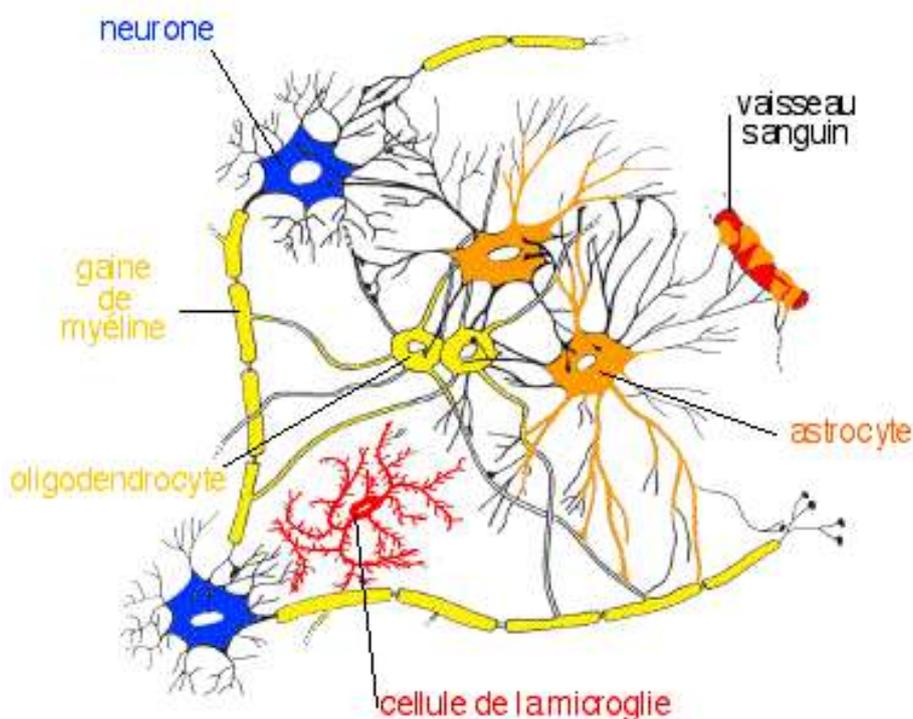


Figure 4 : Les différentes cellules du système nerveux central (12)

B. Immunopathologie de la SEP

La SEP résulte d'un dysfonctionnement immunitaire, c'est ce qu'on appelle une maladie auto-immune, spécifique d'organe.

Les maladies auto-immunes sont la conséquence d'une rupture de tolérance du système immunitaire vis-à-vis des propres constituants (appelés auto-antigènes) de l'individu touché. Dans la SEP, le système immunitaire va s'attaquer à la gaine de myéline, reconnue comme étrangère à l'organisme. (13)

1. Un modèle animal : l'Encéphalomyélite Auto-immune Expérimentale (EAE) (14)

a) Définition et auto-antigènes responsables

L'EAE est un modèle animal ancien de maladie auto-immune provoquée qui engendre une inflammation voire une démyélinisation du SNC.

Elle fut découverte quand certains patients vaccinés par le vaccin antirabique de Pasteur développèrent une encéphalomyélite. Depuis, elle a été très étudiée et les formes chroniques et à rechutes servent de modèle d'études à la SEP.

Les auto-antigènes induisant l'EAE ont été clairement identifiés. Il s'agit principalement d'auto-antigènes de la myéline, mais également d'autres auto-antigènes non myéliniques :

- la Protéine Basique de la Myéline (PBM), qui suffit à provoquer l'EAE : c'est l'auto-antigène majeur de l'EAE.
- la Protéine Protéolipidique (PLP), qui permet l'induction de l'EAE si elle est administrée avec un adjuvant.
- la Glycoprotéine Oligodendrocytaire de la Myéline (MOG), très immunogène, qui peut entraîner des réactions immunitaires responsables d'une démyélinisation très sévère.

b) Induction de l'EAE

L'EAE peut être induite par immunisation active. Celle-ci consiste en l'injection parentérale d'un homogénat de SNC, d'une préparation purifiée de PBM ou d'une préparation purifiée de PLP en présence d'un adjuvant (adjuvant de Freund).

Après une latence de une à trois semaines, on observe chez l'animal une perte de poids, suivie d'une paralysie de la queue et du train postérieur, et des troubles de l'équilibre voire une tétraplégie fatale. Si l'animal survie, il guérit spontanément et sera par la suite résistant à toute réintroduction active de l'EAE.

L'EAE peut également être transférée de manière passive par injection intraveineuse (IV) de cellules ganglionnaires activées in vitro, de lignées ou de clones de lymphocytes T auto-réactifs provenant d'animaux immunisés. La symptomatologie survient alors après trois à six jours de latence.

L'administration d'anticorps dirigés contre les auto-antigènes responsables de l'EAE ne suffit pas à déclencher une EAE. Cependant, s'ils sont ajoutés, la réaction sera alors plus sévère et il y aura plus de lésions démyélinisantes. Il y a donc une synergie d'action entre les lymphocytes T et l'immunité humorale.

Au niveau histologique, la première lésion est une augmentation de la perméabilité de la BHE, permettant le passage de protéines plasmatiques et l'apparition d'un œdème au sein du SNC. Des lésions focales de démyélinisation avec destruction de la gaine de myéline, une altération des oligodendrocytes et une dégénérescence axonale sont également observées.

En cas de guérison, surviennent des phénomènes cicatriciels : une gliose (prolifération de cellules gliales pour former une cicatrice) et une remyélinisation partielle.

2. Immunopathologie chez l'Homme

La physiopathologie de la SEP n'est à l'heure actuelle toujours pas pleinement élucidée. Cependant, les grandes étapes du développement de la maladie ont été identifiées.

La SEP résulte donc d'une activation périphérique de cellules auto-réactives qui, après fragilisation de la BHE atteignent le SNC. Par divers mécanismes, et avec l'intervention de nombreux acteurs, celui-ci sera alors endommagé, créant des plaques de démyélinisation et conduisant aux troubles plus ou moins caractéristiques associés à la pathologie.

a) Activation cellulaire en périphérie

La SEP serait consécutive à une infection, qui conduirait à l'activation d'une réaction immunitaire tronquée, aboutissant à l'attaque du SNC de l'hôte.

❖ Deux hypothèses concernant l'activation des cellules auto-réactives (15)

L'hypothèse la plus souvent avancée pour comprendre comment des cellules auto-réactives sont activées par un agent infectieux est celle du mimétisme moléculaire, ou « cross-réactivité » entre l'agent infectieux et des cellules du soi (le ou les auto-antigènes). Il existerait en effet une certaine analogie entre certaines structures de l'agent infectieux et des antigènes du soi. Les cellules immunitaires alors activées face à l'infection seraient donc capables de reconnaître ces antigènes du soi et de s'y attaquer. De telles réactions ont notamment été observées avec les virus de l'EBV et l'HHV6. (16)

Une autre hypothèse est également avancée : la théorie des doubles TCR (T Cell Receptor). Selon cette hypothèse, un virus activerait des cellules immunitaires possédant deux TCR : le premier dirigé contre le virus, le second contre un antigène du soi.

❖ Nature des auto-antigènes (3) (14)

Les auto-antigènes impliqués dans le développement de la SEP sont très divers, à la fois myéliniques (PBM, PLP, CNPase, MAG,...) et non myéliniques (MOG, cristalline $\alpha\beta$, protéine astrocytaire S100, neurofascin-186...). Il semblerait même que les auto-antigènes varient d'un sujet à l'autre, et chez un même sujet au cours du temps.

Les principaux reconnus à ce jour sont la PBM et la PLP, des composants de la myéline, et le MOG, composant des oligodendrocytes.

❖ Activation et prolifération lymphocytaires

Le point de départ se déroule en périphérie, dans les organes lymphoïdes secondaires. Les molécules de CMH des cellules présentatrices d'antigène vont interagir avec les récepteurs TCR des LcT afin de leur présenter l'antigène, formant ainsi une synapse immunologique. Si le TCR reconnaît l'antigène, plusieurs signaux apparaissent, permettant ainsi l'activation du LcT.

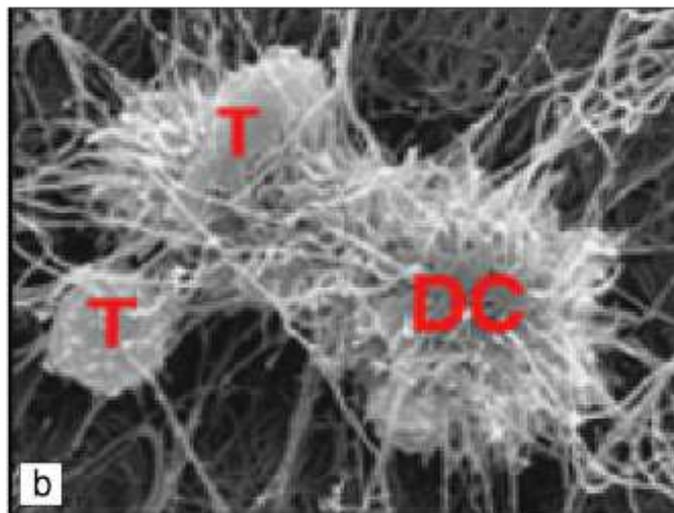
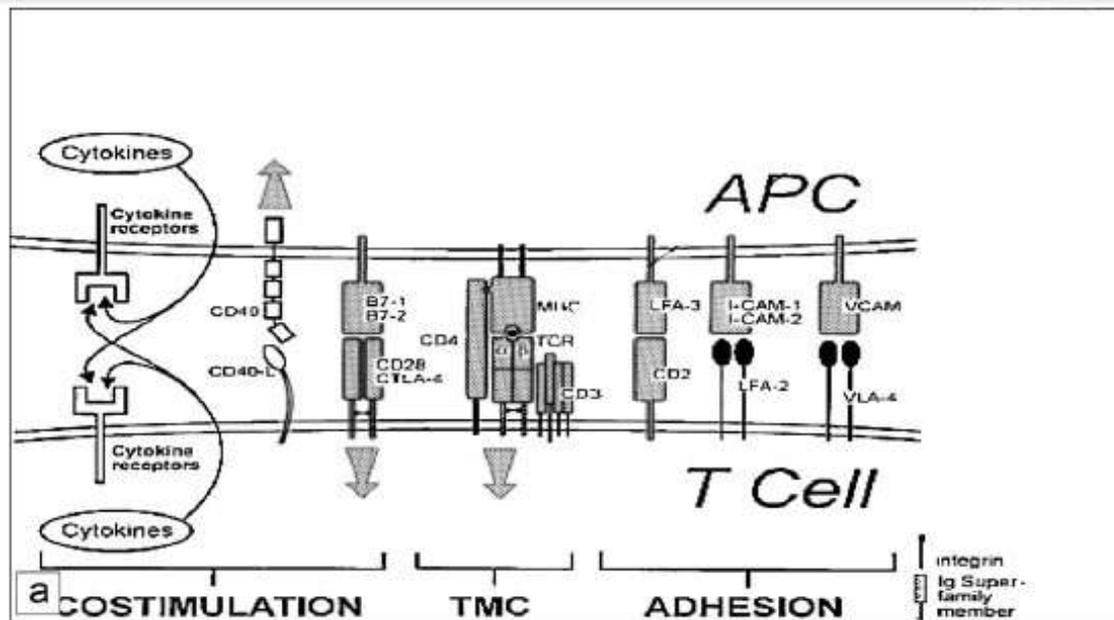


Figure 5 : La synapse immunologique (4)

a : schématiquement (APC = cellule présentatrice d'antigène, T Cell = lymphocyte T, TMC = zone de contact entre le CMH et le récepteur T)

b : vue au microscope (T = lymphocyte T, DC = cellule présentatrice d'antigène)

Suite à cette activation, les LcT pourront, sous l'action de différents facteurs et cytokines, s'engager dans différentes voies de différenciation (Th1, Th2, Th17), et produiront elles-mêmes différents types de cytokines, à des fins qui leurs sont propres (cytokines inflammatoires ou anti-inflammatoires).

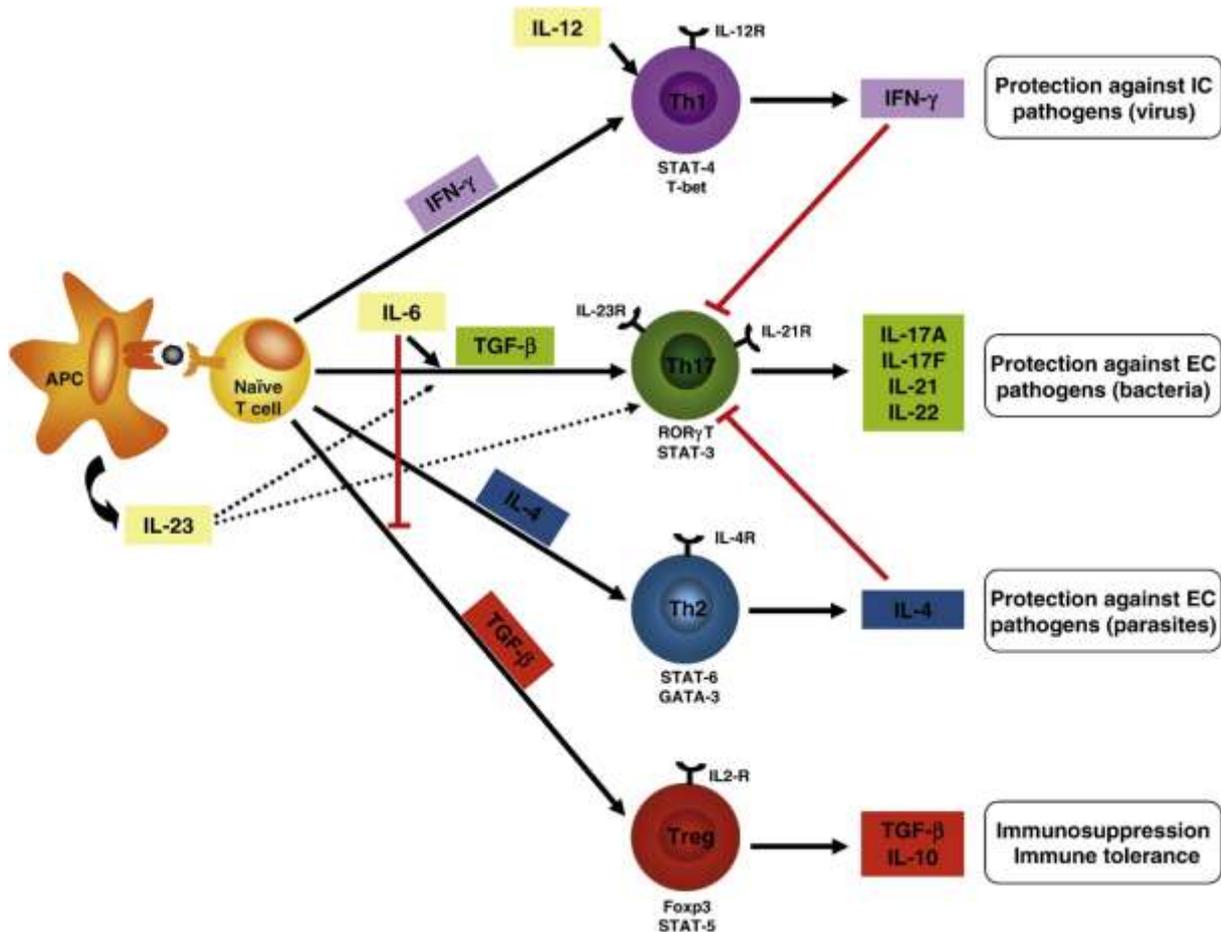


Figure 6 : Les différentes voies de différenciation des lymphocytes T (17)

Concernant les LcB, leur activation repose sur la reconnaissance de l'antigène par leur BCR, un récepteur équivalent au TCR des LcT.

Une fois activées, ces cellules ont alors la capacité de traverser la BHE pour atteindre le SNC.

b) Rupture et passage de la BHE

Il a été montré que lors des poussées de SEP, la BHE est fragilisée et partiellement détruite ; cela est mis en évidence en IRM par le rehaussement des lésions jeunes par le Gadolinium. Cette altération facilite alors le passage des cellules immunitaires activées.

Pour traverser la BHE, des molécules d'adhésion sont cependant nécessaires aux cellules. Il s'agit notamment des molécules VLA-4 et LFA-1, dont l'expression à la surface des cellules activées est augmentée, qui vont se lier respectivement aux VCAM et ICAM des cellules endothéliales. (18)

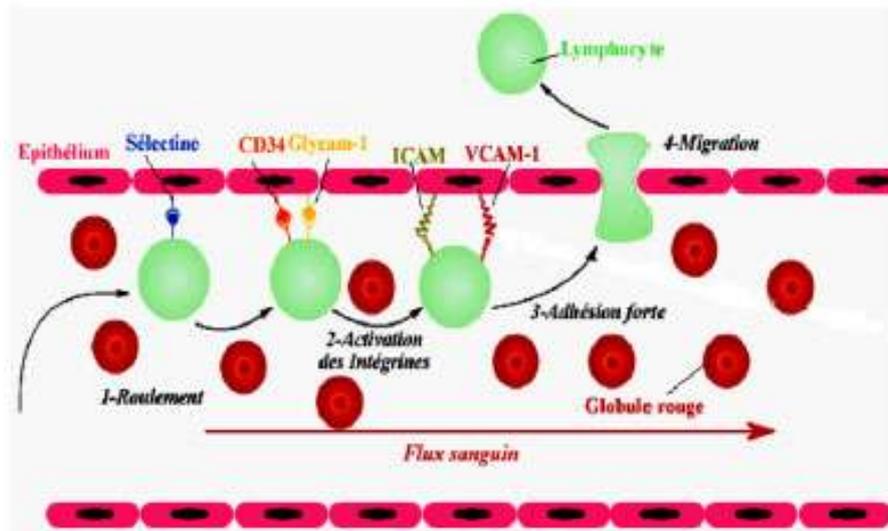


Figure 7 : Les différentes étapes du passage de la BHE (4)

Des enzymes, les métalloprotéinases MMP-2 et MMP-9, sont également fortement sécrétées au niveau des lésions de SEP. Celles-ci vont notamment faciliter le passage des cellules immunitaires à travers la BHE en contribuant à sa rupture, mais également dégrader la matrice extracellulaire, leur permettant de migrer dans la substance blanche du SNC. (16)

Enfin, des chimiokines jouent également un rôle dans le passage des cellules immunitaires activées du sang périphérique vers le SNC. Celles-ci se fixent sur leurs récepteurs présents à la surface des leucocytes circulants. En fonction du type de chimiokine, tel ou tel type cellulaire sera recruté pour traverser la BHE. (17)

c) Réactivation des cellules immunitaires

Une fois arrivées dans le SNC, les cellules immunitaires vont être une nouvelle fois activées. En effet, les CPAg (macrophages, cellules microgliales) présentes dans le SNC vont présenter les auto-antigènes aux LcT qui vont alors libérer des composants induisant une cascade inflammatoire.

d) Mécanismes lésionnels : rôle des différents acteurs

Rôle des LcTCD4+ : déclencheur de la cascade inflammatoire (16)

Les LcT CD4+ sont considérés comme étant les cellules centrales dans les mécanismes du développement de la SEP, car ils sont le déclencheur de la cascade inflammatoire.

On observe tout d'abord un déséquilibre dans la balance Th1/Th2, en faveur d'une réponse pro-inflammatoire Th1. Les LcTh1 vont sécréter des cytokines inflammatoires telles que le TNF α , l'IFN γ , la lymphotoxine α , qui vont induire une activation des macrophages et des cellules microgliales ainsi qu'une augmentation de la libération d'oxyde nitrique en augmentant l'expression de la nitrique oxyde synthétase, ce qui est alors responsable de la mort des oligodendrocytes.

La microglie et les macrophages activés vont à leur tour sécréter des chimiokines (RANTES, IP-10) qui vont alors recruter les LcT CD8, les LcB et les cellules mastocytaires qui, en libérant des protéases vont intensifier la rupture de la BHE.

L'attaque des cellules du SNC n'étant pas ciblée, il y a probablement ce qu'on appelle un phénomène de dispersion épitopique. Tout cela va alors induire une amplification de la réaction : de nouveaux auto-antigènes sont libérés, qui vont alors activer de nouveaux LcT auto-réactifs.

Les LcT CD4+ ont donc un rôle indirect dans les phénomènes de démyélinisation.

Les Lc de profil Th17 semblent être primordiaux dans la maladie, car ils présentent un potentiel pathogène élevé, dû à une forte expression de marqueurs d'activation. Ils sécrètent également des cytokines pro-inflammatoires.

Le taux de LcTh17 dans le LCR des patients est fortement augmenté pendant les poussées de SEP en comparaison aux phases de rémission. (17)

Les LcTh2, malgré une moindre proportion par rapport aux LcTh1, vont sécréter des cytokines anti-inflammatoires, afin de réguler l'inflammation localement.

Rôle des LcT CD8+ : effecteur cytotoxique (16)

Les LcT CD8+ seraient présents en plus grande quantité que les LcT CD4+ dans les lésions chroniques, alors que les LcT CD4+ seraient plus nombreux dans les lésions actives.

Il a été montré que la charge de lésions axonales est corrélée au taux de LcT CD8+.

Contrairement aux LcT CD4+, ils sont directement responsables des lésions. Ils sont capables d'interagir avec les neurones, les astrocytes et les oligodendrocytes qui expriment à leur surface des molécules du CMH I. Les LcT CD8+ ainsi activés vont libérer de nombreux enzymes (perforines et granzymes) et exprimer le Fas ligand, induisant alors de façon directe la mort des cellules.

Ils augmentent également la perméabilité vasculaire, exacerbant ainsi l'inflammation. (17)

Rôle des LcB (3) (17)

Ils participent aux phénomènes de démyélinisation en sécrétant des anticorps (Ac) pathogènes ciblant les oligodendrocytes, et en faisant ou non intervenir le complément.

En effet, les Ac produits vont se fixer sur les fragments Fc des macrophages et des cellules microgliales, qui vont alors attaquer la myéline soit par opsonisation, par activation du complément, ou par libération de substances toxiques dont le TNF α . Celui-ci joue notamment un rôle dans l'inflammation et la démyélinisation, mais induit également l'apoptose des oligodendrocytes via l'expression de Fas-Ligand.

Les Ac peuvent également activer les cellules NK et les Lc en se fixant sur leur fragment Fc. (16)

Certains Ac (Ac anti-MAG, anti-galactocérébroside et anti-MOG) pourraient également agir par un mécanisme direct dépendant du complément.

Enfin, les LcB peuvent également jouer le rôle de CPAg pour les LcT CD4+. (16)

Les centres germinatifs

Chez certains patients présentant une forme SP, des centres germinatifs ont été mis en évidence dans le SNC et dans les méninges. Ce sont des structures « lymphoïde-like » qui se développeraient tardivement au cours de la maladie. Leur présence est corrélée à la charge de lésions corticales. (16)

La prolifération et la différenciation des LcB peuvent ainsi être maintenues dans le SNC grâce à ces structures, qui contribuent alors aux processus pathogènes. (17)

Rôle des macrophages et des cellules microgliales

Comme cela a été vu précédemment, les macrophages et la microglie une fois activés vont sécréter diverses substances, dont des chimiokines qui vont attirer de nouvelles cellules dans le SNC, amplifiant le processus inflammatoire, ainsi que des cytokines inflammatoires et du TNF α . Ils pourront également activer le complément et opsoniser les cellules afin de les phagocyter.

Rôle des cellules T régulatrices (16)

Il existe différents types de cellules T régulatrices, agissant de manières différentes pour contrôler les phénomènes induits par les LcT effecteurs et ainsi maintenir l'homéostasie.

Il s'agit des cellules T régulatrices CD4+ CD25+ Foxp3 qui inhibent les processus auto-immuns en opposition aux LcTh17, les cellules Tr-1 qui sécrètent l'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire, les Lc Th3 qui sécrètent le TGF- β , les cellules NKT qui inhibent la différenciation des LcT autoréactifs et les rendent anergiques, etc...

Dans la SEP, leur nombre ne semble pas différent de celui des sujets sains, cependant ce sont leurs fonctions suppressives qui semblent être altérées, empêchant la régulation des phénomènes dirigés contre la myéline. (17)

Rôle des cellules mastocytaires et des cellules NK

Les cellules mastocytaires attirées par les chimiokines libérées par les macrophages et les cellules microgliales peuvent jouer le rôle de CPAg et ainsi réactiver les Lc, et peuvent également libérer des enzymes protéolytiques responsables de lésions démyélinisantes. (16)

Concernant les cellules NK dont le rôle est de diminuer les phénomènes auto-immuns via la production de cytokines régulatrices telles que l'IL-5, l'IL-13 et le TGF- β , ou par la lyse des cellules à effet néfaste, leur activité est réduite durant les poussées. (16)

Rôle des médiateurs solubles (3)

Les cellules mononucléées activées libèrent diverses substances toxiques pour les cellules nerveuses : cytokines, protéases, phospholipases, radicaux oxygénés, oxyde nitrique.

Le rôle de l'oxyde nitrique serait variable selon les phases de la maladie. En effet, il pourrait à la fois favoriser les lésions myéliniques, notamment via la formation de son dérivé le peroxy-nitrite responsable de lésions myélinéoaxonales, et également réguler l'inflammation.

De plus, il semblerait que le glutamate, un neurotransmetteur excitateur du SNC, soit produit en grande quantité dans la SEP. Dans de telles conditions, celui-ci stimule de manière excessive les cellules nerveuses et provoque leur mort : c'est ce qu'on appelle l'excitotoxicité.

Enfin, les métalloprotéinases impliquées dans la dégradation de la BHE et dont les taux sont augmentés chez les patients atteints de SEP par rapport aux témoins, joueraient également un rôle direct dans les processus de démyélinisation, l'activation de cytokines et les lésions axonales.

Il semble également y avoir une corrélation entre les taux sanguin et cérébrospinal de MMP-9 et l'activité clinique et radiologique de la maladie. (17)

e) Mécanismes compensateurs

Redistribution des canaux sodiques (19)

Après une poussée, un phénomène de contre-régulation peut se mettre en place afin de permettre la survie du neurone et le maintien de la conduction nerveuse. Les canaux sodium (Na^+) normalement présents au niveau des Nœuds de Ranvier vont se redistribuer au niveau de la zone démyélinisée pour combler l'absence de myéline entre les nœuds. Cela va donc permettre de rétablir la conduction nerveuse bien que l'axone soit démyélinisé.

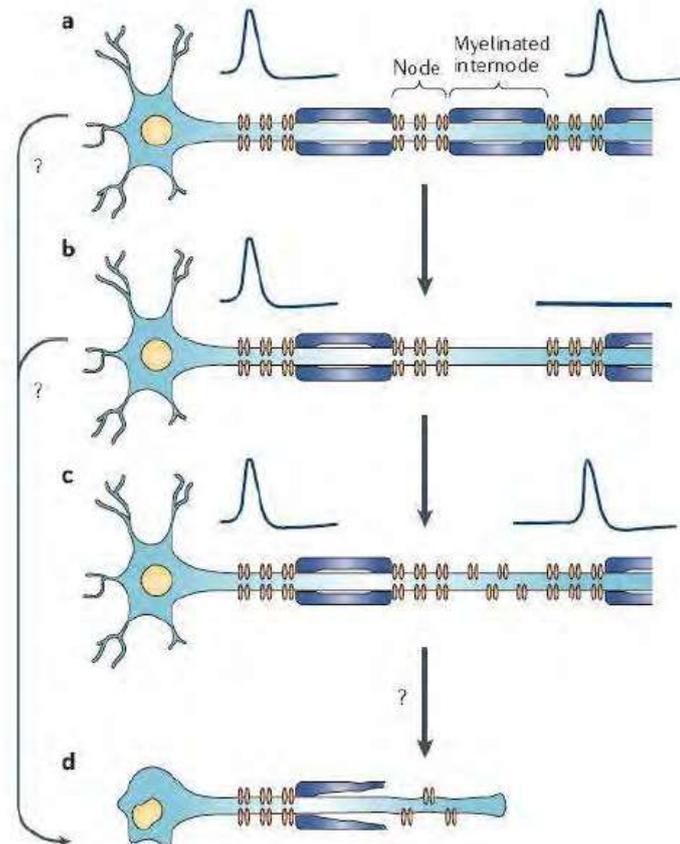


Figure 8 : Compensation des lésions axonales par redistribution des canaux sodiques (19)

En a : le nerf est sain, la conduction nerveuse s'effectue normalement

En b : la démyélinisation a eu lieu, la conduction nerveuse est rendue impossible

En c : les canaux Na^+ se répartissent le long de l'axone démyélinisé : la conduction nerveuse est rétablie

En d : le nerf est trop endommagé pour que la conduction nerveuse puisse être rétablie

La remyélinisation spontanée (20)

La SEP est une maladie dans laquelle l'inflammation joue un rôle fortement délétère, cependant cette inflammation peut également avoir des effets bénéfiques.

En effet, les LcT et B des patients atteints de SEP peuvent produire des facteurs neurotrophiques, tel que le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), qui permettent alors de réparer les lésions engendrées. Cette production est précoce et située au bord des lésions démyélinisantes actives ainsi qu'aux alentours des axones à risque mais encore non atteints, afin de les protéger.

Les zones riches en macrophages sont également riches en précurseurs oligodendrocytaires, éléments à l'origine de la synthèse de la gaine de myéline.

Cette remyélinisation n'est pas parfaite, la nouvelle myéline est en effet plus mince que la myéline d'origine, mais celle-ci permet tout de même de rétablir une conduction nerveuse.

Cependant, il semble exister des molécules inhibitrices de la repousse axonale (Nogo) ainsi que des molécules inhibant la différenciation des précurseurs oligodendrocytaires (LINGO-1). (21)

Tous les patients ne sont donc pas égaux face à ces phénomènes de réparation spontanée.

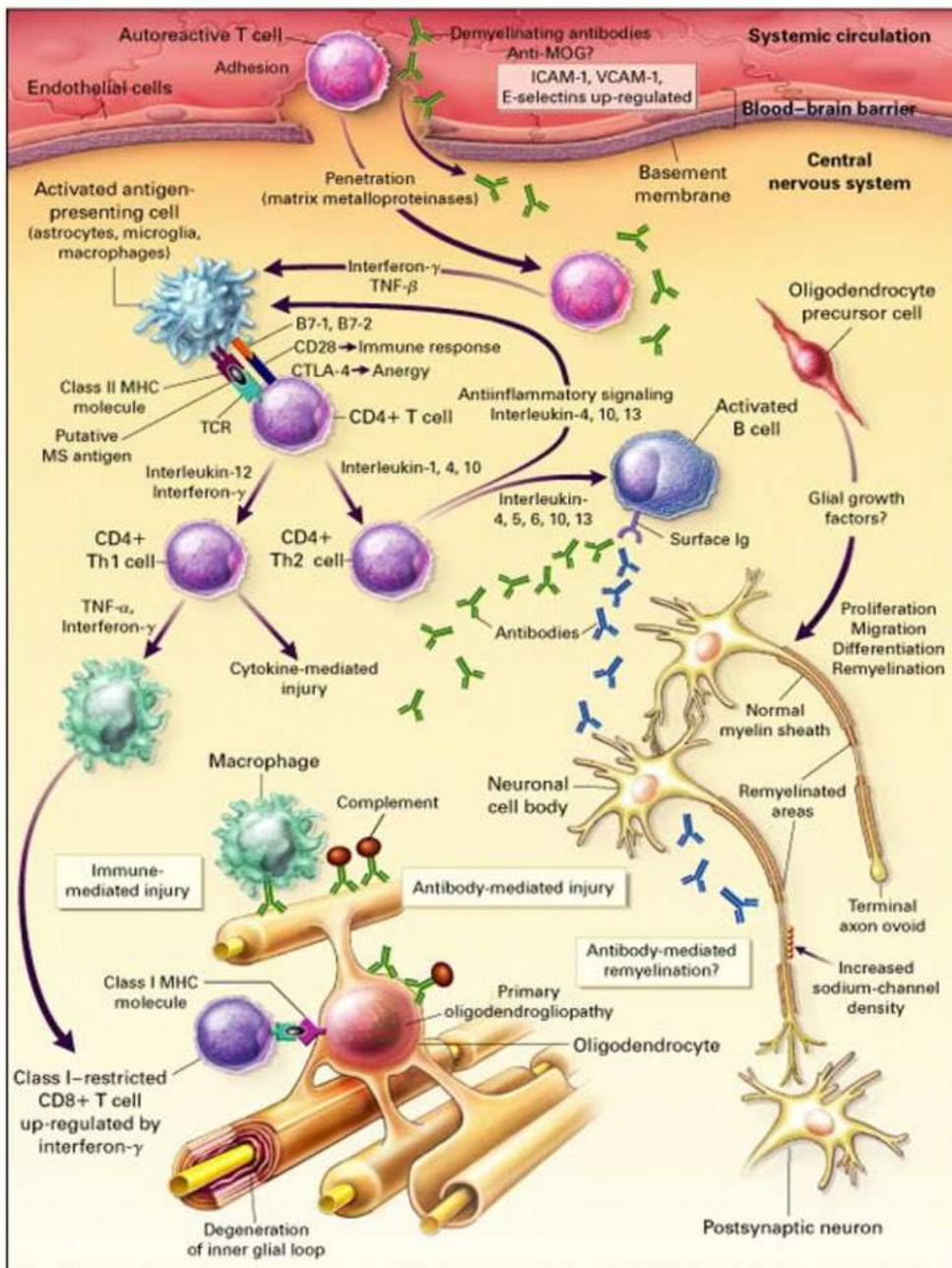


Figure 9 : Schéma récapitulatif des mécanismes immunopathologiques de la SEP (22)

C. Clinique

1. Les modes évolutifs

a) Définition de la poussée

Une poussée se définit comme une période d'apparition ou d'aggravation rapide (en quelques heures à quelques jours) de signes ou symptômes neurologiques durant plus de 24 à 48h, séparée de la précédente d'au moins un mois, et en dehors de tout épisode infectieux ou fébrile. Elle dure environ 15 jours puis régresse plus ou moins complètement, avec ou sans traitement, en quelques jours à quelques semaines. Elle est due à un épisode de démyélinisation aiguë inflammatoire du SNC. (3) (23) (24)

b) Sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR)

La SEP-RR est la forme la plus fréquente. Elle se caractérise par une évolution par poussées suivies d'une rémission plus ou moins complète, pouvant laisser des séquelles. (3)

Il est nécessaire d'attendre six mois après la survenue d'une poussée pour évaluer si celle-ci a laissé des séquelles. (25)

c) Sclérose en plaques secondairement progressive (SEP-SP)

La progression se définit comme une accumulation régulière de handicap sur plus de six mois, dont la cause n'est pas la somme des séquelles consécutives aux poussées. (25)

Cette forme survient après une forme récurrente-rémittente, après en moyenne 5 à 15 ans d'évolution. (25) Elle est caractérisée par une évolution progressive de la maladie, à laquelle peuvent s'ajouter des poussées, qui se font de plus en plus rares au fil des années. (3)

d) Sclérose en plaques progressive primaire (SEP-PP)

Cette forme est rencontrée principalement chez les patients qui développent une SEP de manière tardive. La maladie évolue d'emblée de manière progressive, avec parfois des phases de stabilisation. A l'imagerie, on observe peu de lésions focales mais une importante atrophie corticale. (3)

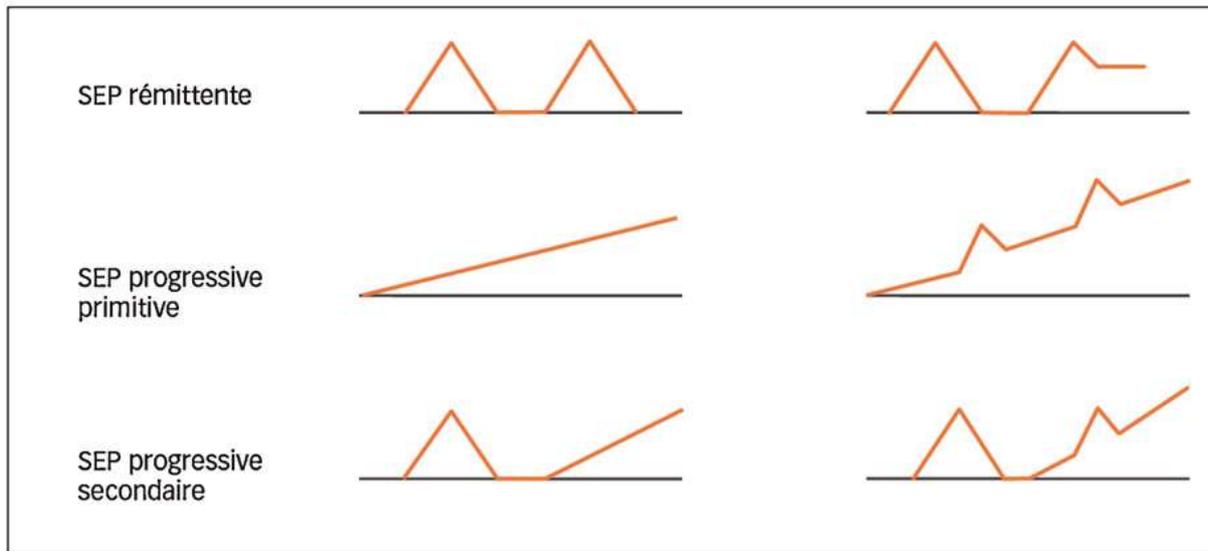


Figure 10 : Les différents modes évolutifs de la SEP (26)

2. Manifestations cliniques

La clinique de la SEP est très hétérogène. Les signes cliniques sont variables d'un individu à l'autre, à la fois au niveau de l'intensité et de la diversité des symptômes. Chaque cas sera unique.

Tableau 1 : Fréquence d'apparition des divers symptômes de la SEP (23)

	Manifestations initiales	Manifestations présentes à un moment quelconque chez au moins 50% des patients
Fatigabilité	20%	80%
Déficit sensitif	30-50%	90%
Névrite optique	16%	65%
Troubles de la marche	18%	50-80%
Déficit moteur des membres inférieurs	10%	90%
Spasticité	10%	90%
Ophtalmoplégie internucléaire	17%	
Nystagmus	20%	85%
Vertiges	4-14%	5-50%
Ataxie des membres		50%
Dysarthrie		50%
Atrophie optique		77%
Troubles vésicaux	3-10%	80%
Troubles génitaux		50-75%
Troubles cognitifs		70%

a) Troubles moteurs

Les troubles moteurs sont l'aspect de la SEP le plus connu du grand public et le plus appréhendé par les patients. Ils sont classés en deux « catégories » en fonction de la voie touchée : voie pyramidale et voie cérébelleuse.

Atteinte pyramidale : (3) (23) (26) (27)

Celle-ci est responsable de la spasticité, qui correspond à une tendance du muscle à être trop contracté. Cela peut alors être responsable d'une marche fauchante (la jambe est raide, raclant le sol en décrivant un demi-cercle) et de contractures douloureuses. Mais cette spasticité peut être bénéfique pour le patient, en effet lorsque les membres inférieurs sont spastiques, cela peut permettre au patient de se tenir debout ; cette spasticité n'est donc pas à combattre totalement.

Le patient peut également ressentir une faiblesse dans les membres inférieurs donnant une impression de « pied collé au sol » ou de « jambe trainante ». On parle de paraparésie : le patient a des difficultés à déplacer ses jambes. Parfois ce phénomène est unilatéral et peut atteindre le membre supérieur correspondant, on parle alors d'hémiplégie. Le patient se fatigue plus facilement et montre des difficultés à porter des charges lourdes.

A l'examen, les réflexes ostéo-tendineux seront vifs, les réflexes cutanés abdominaux seront eux abolis (c'est-à-dire qu'il n'y a pas de contraction lorsque l'on fait glisser une pointe de part et d'autre du nombril). Quant au réflexe cutané plantaire, on observe une extension lente, dite « majestueuse » du gros orteil, c'est ce qu'on appelle le signe de Babinski.

Syndrome cérébelleux : (3) (26) (27)

Il correspond à une atteinte du cervelet. On note une ataxie cérébelleuse, la station debout immobile est donc difficile à tenir, et on peut observer un phénomène appelé « danse des tendons » (le patient est debout, les pieds serrés : les tendons se contractent de façon régulière afin d'équilibrer la posture).

A l'examen de la marche, celle-ci est dite « talonnante » (le patient lance la jambe et pose le pied sur le sol par le talon), le patient a peu d'équilibre et on peut observer des embardées.

Il peut également présenter des troubles de la coordination des mouvements, caractérisés notamment par une dysmétrie (lors de l'épreuve index-nez, le patient atteint difficilement son nez, et lors de l'épreuve talon-genou, le talon glisse de façon irrégulière le long du tibia), des tremblements d'attitude, ainsi qu'une hypotonie. Le patient est également maladroit, l'écriture et l'habillement (boutons de chemises et pantalons, lacets...) deviennent difficiles, et il peut présenter une dysarthrie : la parole est saccadée, et l'articulation difficile.

b) Troubles sensitifs (3) (23) (26)

Les troubles sensitifs sont majoritairement subjectifs. Ils sont du type fourmillements, picotements, engourdissements, impression d'eau qui coule sur la peau, etc... symptômes regroupés sous le nom de paresthésies. Le patient peut également évoquer des douleurs lombaires, des douleurs neuropathiques telles que des douleurs thermiques (brûlures constantes) voire des douleurs à type de décharges électriques dans la colonne vertébrale et les jambes lors de la flexion de la nuque, appelées signe de Lhermitte.

A l'examen, il peut être mis en évidence une perte de la sensibilité discriminante (moindre ressenti au toucher), ainsi qu'une hypopallesthésie, qui correspond à une perte de la sensibilité profonde (atteinte de la voie lemniscale : un diapason vibrant est posé sur une surface osseuse (poignet, genou, cheville) et le patient doit signaler le moment où il ne sent plus les vibrations, cet instant arrive avant l'arrêt réel de la vibration en cas d'hypopallesthésie).

c) Atteinte du tronc cérébral (3) (23) (26)

Les signes d'une atteinte du tronc cérébral peuvent être : une névralgie du Trijumeau, des problèmes de mastication et des fausses routes, une modification de la voix.

L'atteinte du nerf optique se traduit par une diplopie (vision double) et une ophtalmoplégie (paralysie oculomotrice).

L'atteinte vestibulaire est responsable de vertiges, d'acouphènes et d'un nystagmus (mouvements involontaires et saccadés des globes oculaires).

d) Troubles vésico-sphinctériens et sexuels

Troubles vésico-sphinctériens :

Les patients peuvent présenter des troubles très divers comme une incontinence urinaire, des mictions impérieuses (besoin urgent d'uriner, ressenti par le patient) et une pollakiurie (fréquence anormalement élevée de mictions, de faible volume) ou au contraire être sujets à la rétention urinaire chronique. Le patient se plaint également d'une dysurie, ce qui correspond à une difficulté à vidanger la vessie, il y a alors fréquemment un résidu post-mictionnel. Celui-ci peut alors être responsable d'une augmentation du risque de survenue d'infections urinaires, qui sont très fréquentes chez les patients atteints de SEP. (3) (26)

Au niveau digestif, il peut dans de rares cas y avoir une incontinence rectale, mais dans la majorité des cas, les patients signalent une constipation. (26)

Troubles sexuels :

Chez l'homme, des problèmes d'érection ainsi qu'une baisse de la libido sont possibles. Chez la femme, les troubles les plus gênants sont une sécheresse vaginale ainsi qu'une dyspareunie, c'est-à-dire une douleur lors des rapports sexuels, en plus d'une baisse de la libido. (26)

e) Troubles cognitifs et psychiques

Troubles psychiques : (24)

Concernant les troubles de l'humeur, 50% des patients rencontrent au moins une fois un épisode dépressif, particulièrement durant la phase de SEP-SP et en cas d'atteinte cérébrale. La dépression serait donc une conséquence directe de la maladie elle-même et non uniquement due à ses retentissements (fatigue, handicap, etc...). Les taux de suicide sont environ 7,5 fois plus fréquents que dans la population générale, et de nombreux patients éprouvent des idées suicidaires dans les cinq premières années suivant le diagnostic. Ces problèmes peuvent être aggravés par l'anxiété, rencontrée chez environ 30% des patients.

De façon plus paradoxale, certains patients présentent un état d'euphorie, c'est-à-dire une gaieté et un bien être, malgré les difficultés de la maladie.

Les patients atteints de SEP peuvent également souffrir de problèmes de contrôle émotionnel tels qu'une apathie, une irritabilité, de la colère, ou encore une désinhibition qui peut alors conduire à des comportements inappropriés.

Chez la moitié des patients, on détecte également un trouble appelé alexithymie, qui correspond à une difficulté à identifier, comprendre et exprimer les émotions ressenties. Ce trouble est dû à une atrophie du corps calleux, qui fait la jonction entre les deux hémisphères cérébraux, ce qui est donc responsable d'un dysfonctionnement inter hémisphérique.

Enfin, des modifications de personnalité et plus rarement des symptômes psychotiques (hallucinations, délires) peuvent être rencontrés.

Troubles cognitifs :

Ils sont rencontrés chez 40 à 70% des patients. Les principaux problèmes rencontrés sont des problèmes de mémoire concernant les faits récents, une baisse des capacités de raisonnement et de l'attention, une fatigabilité, ainsi qu'une diminution de la vitesse de traitement des informations, et plus rarement une démence. (3) (24) (26)

Ces troubles peuvent être très difficiles à vivre pour le patient car ils ont un fort retentissement social, et font donc partie intégrante du handicap lié à la maladie.

f) Fatigue (28)

C'est l'un des symptômes les plus cités par les patients (70 à 90% des patients) et également l'un des plus gênants. Elle est à différencier de la dépression ainsi que de la faiblesse musculaire.

La fatigue a une composante physique et une composante psychique, et peut être aiguë (apparue depuis moins de six semaines) ou chronique (présente plus de 50% du temps depuis au moins six semaines), et est souvent aggravée par la chaleur.

Cette fatigue n'est pas la même que celle ressentie par un sujet sain, du fait de sa sévérité, de sa durée et surtout de son retentissement sur les activités de la vie quotidienne et sur la qualité de vie des patients. Elle peut notamment être responsable d'un arrêt prématuré de l'activité professionnelle, d'une moindre participation aux activités liées à la maison et aux responsabilités familiales ainsi que d'une diminution de la participation aux activités de loisir, et conduit donc parfois à une désocialisation progressive. D'une part, le patient peut avoir une tendance à l'autodépréciation, et d'autre part son entourage ne comprend pas toujours cet état de fatigue. Cela peut alors altérer les relations affectives, et finalement entraîner des troubles dépressifs.

g) Phénomène d'Uhthoff (29)

De nombreux patients atteints de SEP sont sensibles à la température. Dans la majorité des cas, leurs symptômes (fatigue, spasticité, troubles de la marche, douleurs, troubles visuels) sont aggravés par la chaleur, et peuvent être améliorés par le froid. Une des hypothèses de la survenue de tels phénomènes serait qu'une augmentation de la température induirait un bloc de conduction, et que ce

phénomène apparaît à des températures plus basses sur les axones démyélinisés ; les sujets atteints de SEP seraient donc plus sensibles à la chaleur.

Ils ont donc tendance à éviter la chaleur (sauna, salle de bain surchauffée, régions chaudes, etc...). Un recours à des techniques de physiothérapie froide peut également leur être proposé.

3. Signes inauguraux

Concernant le début de la maladie, il n'y a pas de règle.

Dans 50% des cas, la maladie se révèle par l'apparition de signes moteurs, qui peuvent être très divers (troubles de la marche, spasticité, etc...).

Dans 15% à un tiers des cas, une NORB (Névrite Optique Rétro Bulbaire) est révélatrice de la maladie. Celle-ci se caractérise par une baisse d'acuité visuelle unilatérale brutale et importante, pouvant aller jusqu'à moins d' $1/10^{\text{ème}}$, des douleurs à la mobilisation du globe oculaire, l'apparition possible d'un scotome central ou caeco-central et d'une diminution du réflexe photomoteur direct (signe de Marcus Gunn). Elle régresse en quelques semaines pour revenir à la normale ou laisse parfois un déficit visuel plus ou moins important. (23) (30)

Dans 10% des cas, la maladie peut être révélée par des signes d'atteinte du tronc cérébral : troubles oculomoteurs, vertiges, névralgie du Trijumeau, etc...

Enfin, dans 25% des cas une combinaison de ces différentes atteintes peut être le mode de révélation de la maladie. (31)

4. Evolution

L'évolution de la maladie est évaluée par l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) de Kurtze. Celle-ci évalue le déficit neurologique et l'incapacité qui en résulte. (32)

On distingue 8 domaines neurologiques à explorer, appelés systèmes fonctionnels (SF), dont 4 majeurs : (33) (Annexe 1)

- fonction pyramidale
- fonction cérébelleuse
- atteinte sensitive
- atteinte du tronc cérébral.

Et 4 mineurs :

- atteinte urinaire et digestive
- atteinte visuelle
- atteinte mentale
- un autre SF au choix.

Lors de chaque visite, selon les résultats tirés de l'examen neurologique et de l'interrogatoire, un score allant de 0 à 6 ou 7 sera donné à chaque SF, le score augmentant avec la sévérité des signes. Les scores obtenus pour chaque SF vont permettre d'obtenir un score final d'EDSS, compris entre 0 (aucune anomalie) et 10 (décès lié à la maladie), et divisé en 21 niveaux (de 0.5 en 0.5). (Annexe 2)

Pour un score allant de 0 à 3.5, le patient est encore ambulateur donc c'est surtout l'examen neurologique qui définit le score EDSS : le score est fonction des SF atteints et de la gravité de l'atteinte.

Pour un score allant de 4 à 7, le patient présente un handicap à la marche, le score prend donc cela en compte : le score est surtout basé sur la marche.

Enfin, pour les scores allant de 7.5 à 10, la marche est devenue impossible, et le score prend également en compte l'incapacité des membres supérieurs. (32)

Il peut y avoir des variabilités en fonction de l'examineur, il est donc admis qu'une modification du score d'au moins un point est nécessaire pour parler de changement dans le statut fonctionnel du patient. (33)

Expanded Disability Status Scale

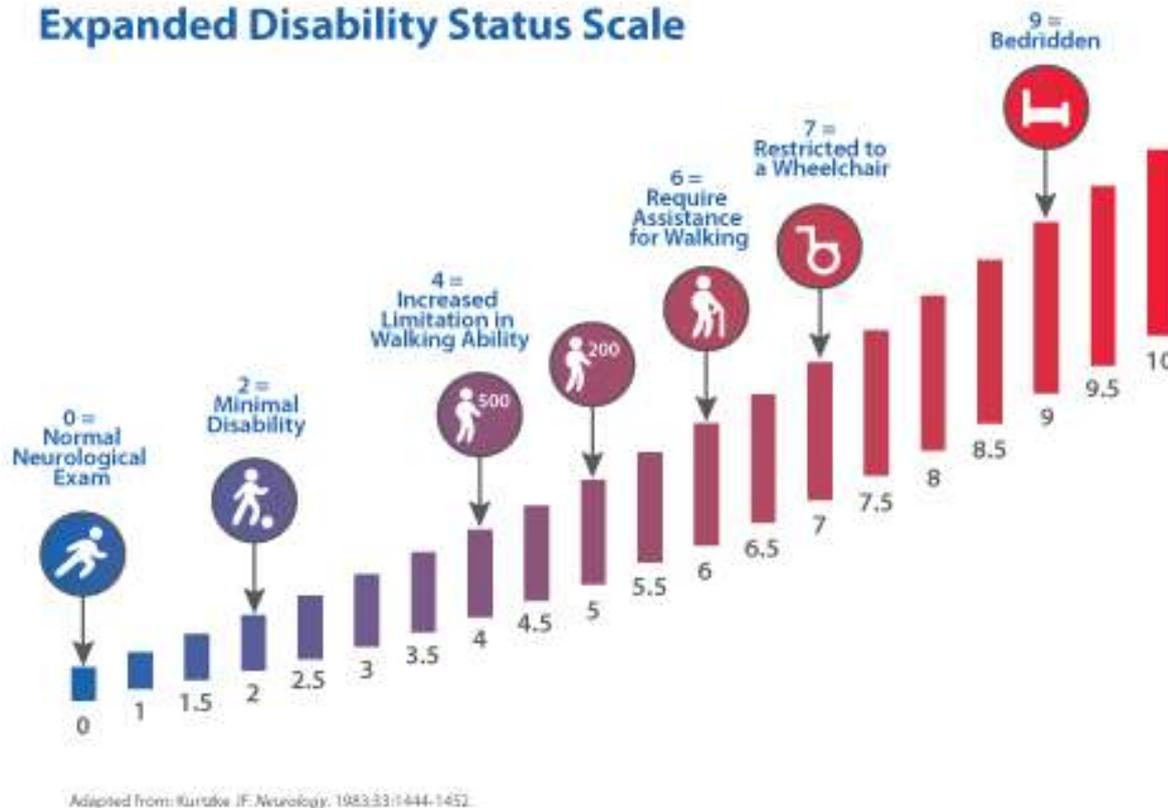


Figure 11 : L'échelle EDSS : Echelle de cotation du handicap (EDSS : Expanded Disability Status Scale) (34)

Concernant les formes évoluant par poussées, celles-ci apparaissent en moyenne au rythme d'une poussée tous les deux ans. (31)

Enfin, concernant le handicap, en moyenne après 10 ans d'évolution de la maladie, les patients vont présenter une perturbation de la marche ; et après 15 à 20 ans, une aide unilatérale sera nécessaire. (23)

Les autres échelles d'évaluation : (35)

D'autres échelles peuvent être utilisées afin d'évaluer les différents troubles liés à la SEP.

Concernant la fatigue, on peut notamment citer la MFIS (Modified Fatigue Impact Scale), un auto-questionnaire évaluant le retentissement de la fatigue, perçue par le patient, sur les plans physique, cognitif et psychosocial.

Les troubles émotionnels peuvent quant à eux être évalués par divers outils, dont le DMS IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders), guide de référence des troubles mentaux divers.

Sur le plan cognitif, c'est le MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis) qui est généralement utilisé. C'est une batterie de sept tests neuropsychologiques évaluant notamment le langage, les capacités d'apprentissage, la mémoire de travail, la vitesse de traitement des informations, etc... Le patient doit par exemple : (36)

- réaliser des additions successives à l'écoute d'une bande audio diffusant des chiffres à un rythme régulier (PASAT : Paced Auditory Serial Addition Test),
- faire correspondre un maximum de symboles aux chiffres correspondant en un temps imparti, à l'aide d'une clef de correspondance (SDMT : Symbol Digit Modalities Test),
- apprendre une liste de mots en un nombre d'essais limité (CVLT : California Verbal Modalities Test),
- donner autant de mots que possible commençant par une certaine lettre en un temps imparti (COWAT : Controlled Oral Word Association Test), etc...

En ce qui concerne la qualité de vie, la SF-36 (Short-Form) est l'échelle la plus utilisée. Celle-ci permet d'évaluer la façon dont les patients perçoivent leur état de santé et leur qualité de vie, à la fois aux niveaux physique, mental et social.

La marche peut également être étudiée, avec par exemple le T25FW (Timed 25-Foot Walk) pour la vitesse de marche, ainsi que par des analyses tridimensionnelles afin d'évaluer les forces, les mouvements et les muscles impliqués dans la marche. Un auto-questionnaire, le MSWS-12 (Multiple Sclerosis Walking Scale), recueille également le ressenti du patient concernant la marche. (Annexe 3) Nous reparlerons plus en détails de ces tests par la suite.

Le RMI (Rivermead Mobility Index) mesure l'invalidité liée à la mobilité corporelle et évalue donc les capacités du patient à se mouvoir. Il repose sur un questionnaire concernant certaines situations : les transferts, la marche, les escaliers, le maintien de la position assise, etc... mais également sur une observation directe du patient par le clinicien. Plus le score est élevé, meilleure est la mobilité du patient. (37)

Le MRD (Minimal Record of Disability) est une batterie de 3 tests qui évalue les conséquences de la SEP. Celle-ci réunit les résultats de l'EDSS, de l'échelle ISS (Incapacity Status Scale) qui évalue la dépendance fonctionnelle du patient, et de l'échelle ESS (Environmental Status Scale) une échelle basée sur le statut socio-économique du patient, permettant d'évaluer son handicap (changement du point de vue : travail, habitat, transport, activités sociales, etc...).

Enfin, une échelle globale, le MSFC (Multiple Sclerosis Functionnal Composite) évalue les incapacités dues à la SEP grâce à trois autres tests : le 9HPT (Nine Hole Peg Test), test de préhension qui sera détaillé par la suite, le T25FW et le PASAT vus précédemment.

Ces tests pourront être effectués rapidement après le diagnostic puis régulièrement par la suite, afin d'évaluer l'évolution du handicap dans les différentes formes qu'il peut prendre.

D. Diagnostic

Poser le diagnostic de SEP n'est pas chose facile. Tout d'abord, d'une manière générale, le diagnostic de SEP n'est posé qu'à partir de la deuxième poussée. Lors d'une première poussée, on parle de syndrome clinique isolé (CIS). Cependant, depuis la révision des critères de McDonald, il est désormais possible, dans certaines circonstances, d'affirmer le diagnostic de SEP après un premier évènement clinique. C'est le cas lorsque le patient présente des lésions à l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) d'âges différents (présence de lésions cicatricielles ET de lésions actives) et de localisation typique de la maladie (périventriculaires, juxtacorticales, infratentorielles, spinales). (38) (39)

De plus, aucun examen complémentaire n'est spécifique de la maladie, et la symptomatologie est très variable d'un sujet à l'autre.

Ainsi, un faisceau d'arguments est nécessaire pour pouvoir affirmer qu'un patient est atteint d'une SEP, aucun de ces arguments pris isolément n'est suffisant. Il faudra tenir compte des manifestations cliniques renseignées par l'interrogatoire et l'examen clinique ainsi que de l'âge du patient, des résultats des examens complémentaires dont les principaux sont l'IRM, l'analyse du liquide céphalo rachidien et les potentiels évoqués visuels ; tout en procédant à un diagnostic différentiel car de nombreuses

pathologies, notamment inflammatoires, peuvent expliquer une telle symptomatologie. (3)

1. L'IRM nucléaire (Imagerie par Résonance Magnétique)

a) L'IRM conventionnelle (3)

L'IRM n'est pas un examen spécifique de la SEP, mais est essentiel à son diagnostic. Cet examen va permettre de mettre en évidence la dissémination spatiale des lésions par la détection de lésions, symptomatiques ou non, dans des zones caractéristiques de la maladie, ainsi que la dissémination temporelle des lésions en différenciant les lésions anciennes et les lésions jeunes actives grâce à un produit de contraste. Elle permet également de démontrer le caractère inflammatoire de la pathologie.

Après une longue évolution de la maladie, l'IRM peut également montrer une atrophie corticale.

Face à des symptômes pouvant évoquer un CIS ou une poussée de SEP, une IRM cérébrale est réalisée. Dans les cas où des symptômes médullaires sont constatés, ou s'il y a un doute quant au diagnostic de SEP au vu des images cérébrales, une IRM médullaire est effectuée. Les lésions médullaires sont en général situées dans la zone cervicale, au plus sur deux segments rachidiens. (40)

Cet examen pourra être réalisé sans puis avec injection d'un produit de contraste : le gadolinium.

Les différents types de lésions (40)

Lors de chaque IRM, plusieurs types de séquences sont réalisés, qui révéleront différentes lésions.

Les lésions sont en général de forme ovoïde, et doivent avoir un diamètre de plus de 3 mm pour être prises en compte.

Les hypersignaux en T2/FLAIR :

Les séquences T2 et FLAIR sont des séquences très sensibles, qui vont permettre de mettre en évidence sous forme d'hypersignaux : une inflammation, un œdème, des zones de démyélinisation, de perte axonale ou encore de gliose.

Dans la séquence FLAIR, le signal correspondant au LCR est supprimé, permettant une meilleure visibilité des lésions.

Les hyposignaux en T1 :

En séquence T1, les lésions sont visualisées sous formes d'hyposignaux. Ces hyposignaux peuvent être transitoires, ils correspondent alors à des lésions de démyélinisation partielle ou à des œdèmes réversibles, visualisés également en hypersignaux T2/FLAIR. S'ils sont persistants, on parle de « trous noirs », correspondant à une perte axonale permanente.

La prise de contraste :

Une IRM peut être réalisée sans puis avec injection de gadolinium, elle sera alors visualisée en séquence T1.

Le gadolinium est un produit de contraste qui ne traverse pas la BHE. S'il y a présence de signaux rehaussés par le gadolinium à l'IRM, cela mettra en évidence une altération de celle-ci, consécutive à l'inflammation. Cela permet donc la visualisation de plaques actives, datant de moins de trois mois ; alors que les plaques anciennes ne prennent pas le contraste. On pourra ainsi « dater » les lésions d'âges différents en comparant les images avec et sans gadolinium.

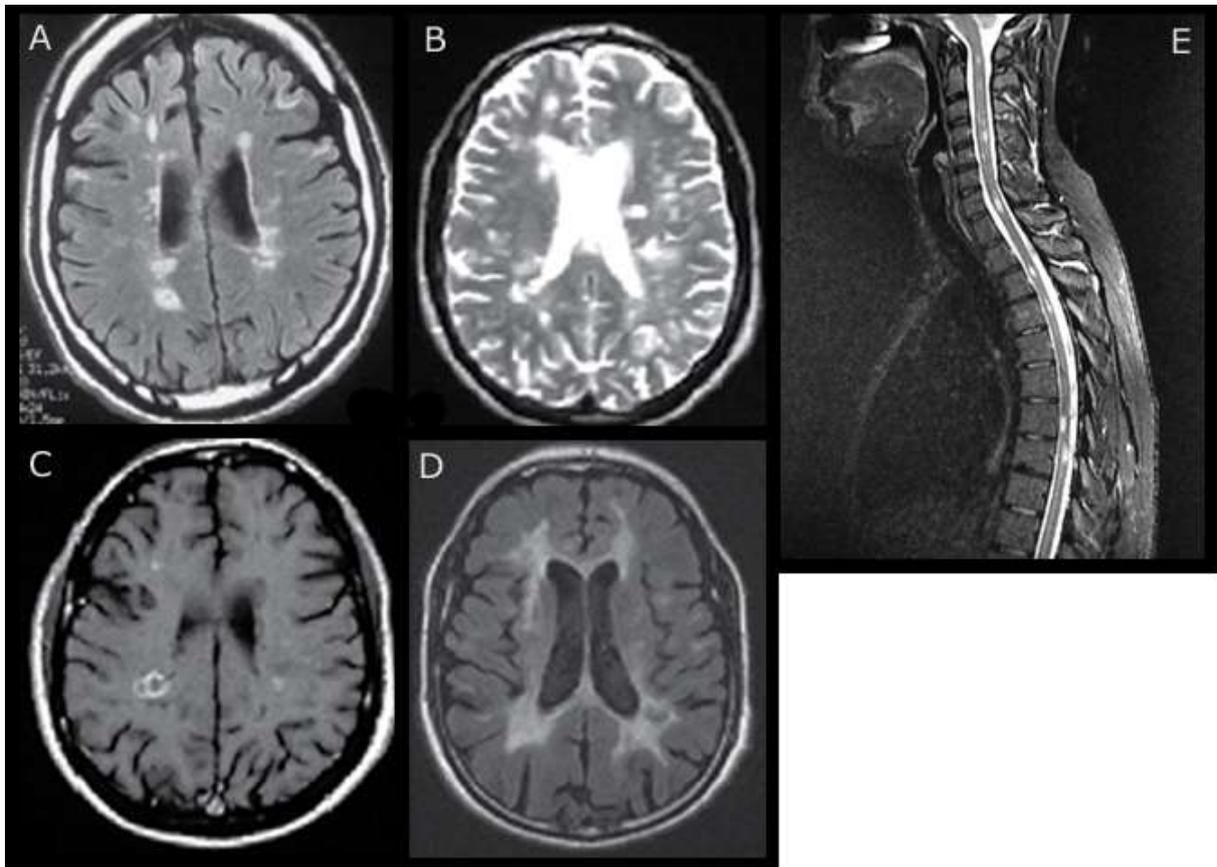


Figure 12 : Images par résonance magnétique de patients atteints de SEP (41)

- A : IRM cérébrale en séquence FLAIR montrant de multiples hypersignaux
- B : IRM cérébrale en séquence T2 montrant des hypersignaux périventriculaires
- C : IRM cérébrale en séquence T1 après injection de gadolinium montrant des lésions périventriculaires
- D : IRM cérébrale en séquence FLAIR d'un patient ayant une SEP évoluée mettant en évidence une atrophie corticale
- E : IRM médullaire en séquence T2 montrant de multiples hypersignaux

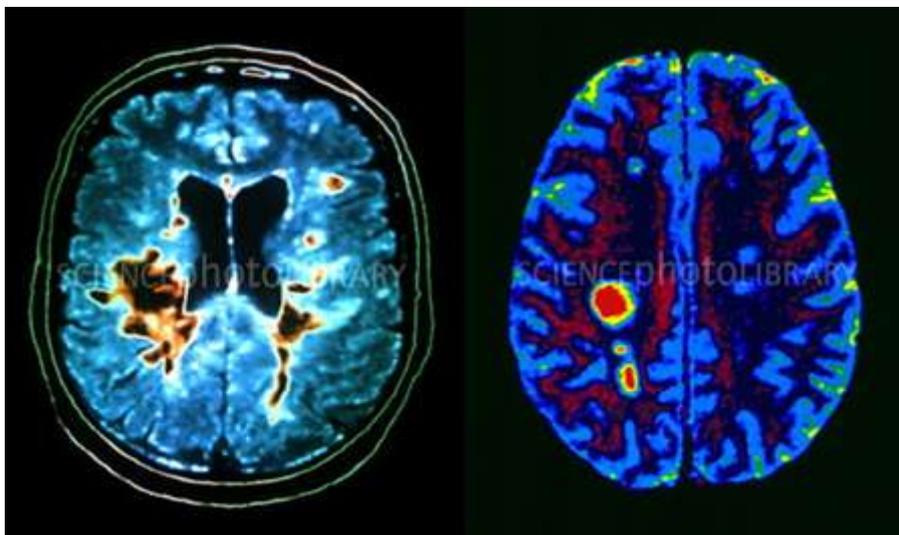


Figure 13 : Images par résonance magnétique en couleur de patients atteints de SEP, montrant des lésions périventriculaires (42)

Critères diagnostiques

Afin de simplifier le diagnostic, des critères IRM ont été proposés, basés sur le nombre et la localisation des lésions, et la présence éventuelle de lésions actives rehaussées par le gadolinium. On les appelle critères de Barkhof, et servent à démontrer la dissémination spatiale et temporelle des lésions, critères essentiels pour poser un diagnostic de SEP.

La dissémination spatiale : (40) (43)

Elle va être mise en évidence par l'observation de lésions à divers endroits du SNC (cerveau et/ou moelle épinière, y compris au niveau du nerf optique en cas de NORB). La dissémination spatiale est prouvée si on retrouve 3 des 4 éléments suivants (critères de Barkhof) :

- 1 lésion prenant le gadolinium, ou 9 lésions T2 hyperintenses en l'absence de lésion prenant le gadolinium
- 1 lésion infratentorielle, c'est-à-dire sous la tente du cervelet (la tente étant un repli de la dure-mère séparant le cerveau du cervelet), ou plus
- 1 lésion juxtacorticale ou plus (le cortex correspond à la substance grise périphérique des hémisphères cérébraux)
- 3 lésions périventriculaires ou plus,

sachant qu'une lésion médullaire peut remplacer une lésion cérébrale.

La dissémination temporelle : (40) (43)

Elle sera démontrée grâce à la répétition des IRM et notamment grâce à l'injection de gadolinium. La dissémination temporelle est prouvée si on retrouve l'un des éléments suivants :

- une lésion prenant le gadolinium dans une IRM faite au moins 3 mois après le début de l'évènement clinique, à un site différent
- sinon : une IRM de suivi après 3 mois supplémentaires montrant une lésion prenant le gadolinium ou une nouvelle lésion T2.

Valeur pronostic de l'IRM (44)

Différentes études ont été effectuées concernant la valeur pronostic de l'IRM réalisée lors d'un premier évènement clinique. Il a été démontré l'existence d'une corrélation entre la charge lésionnelle initiale, son augmentation durant les premières années et le handicap, moteur et cognitif, à venir. En effet, les patients chez qui l'IRM initiale

est anormale ont un risque plus élevé de développer une SEP, et plus le nombre de lésions initiales est important, et l'augmentation de celles-ci durant les premières années importante, plus le handicap sera important. (40)

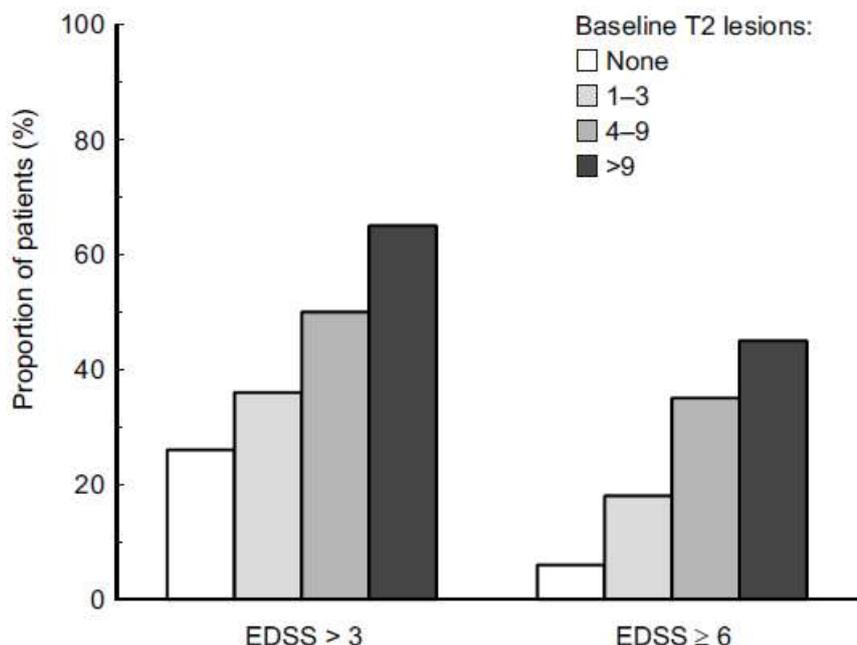


Figure 14 : Pourcentage de patients ayant un score EDSS supérieur à 3 ou 6 après 20 ans d'évolution, en fonction du nombre de lésions T2 au moment de la poussée initiale. (45)

IRM de suivi (44) (46)

La réalisation d'IRM de contrôle régulièrement n'est pas obligatoire. Cependant, cela peut avoir un intérêt dans certaines situations.

Tout d'abord, les critères d'échec thérapeutique et de passage aux traitements de seconde ligne sont notamment définis par des critères d'imagerie. Il est donc justifié de réaliser une IRM avant instauration d'un traitement de fond, qui servira de référence pour ensuite pouvoir juger de l'efficacité de celui-ci. Ainsi, concernant les traitements par interférons, une IRM doit être effectuée avant, puis six mois après l'instauration du traitement, puis annuellement pendant trois à cinq ans.

Par contre, pour les patients atteints de SEP progressive (PP ou SP), des IRM régulières ne sont pas utiles, car il n'y a pas de traitement actif sur ces formes à ce jour.

Pour les patients traités par Natalizumab, comme nous le verrons plus tard, une IRM doit être effectuée trois mois avant l'instauration du traitement et être renouvelée chaque année ; et chez les patients les plus à risque de développer une leuco encéphalopathie multifocale progressive (LEMP), c'est-à-dire, séropositif pour le virus JC et avec une durée de traitement de plus de deux ans, une IRM de contrôle est recommandée tous les trois à six mois, le risque de LEMP s'élevant à 1%.

Plus généralement, l'Observatoire Français de la SEP recommande la réalisation d'une IRM de suivi tous les trois ans. (44)

b) IRM non conventionnelles (40)

De nouvelles techniques d'IRM se développent et pourraient être utiles en complément de l'IRM conventionnelle pour poser le diagnostic de SEP.

La spectro-IRM :

Avec cette technique, le signal provient de molécules organiques présentes dans les tissus, telles que la choline, les lactates, le N-acétylaspartate, etc...

Une augmentation de la choline, des lactates et des macromolécules sera le reflet d'une inflammation active et d'une démyélinisation, alors qu'une diminution du N-acétylaspartate témoigne d'une souffrance axonale.

Ces marqueurs seraient plus précoces que les hypersignaux T2, de plusieurs semaines à plusieurs mois.

L'IRM fonctionnelle :

Une IRM est réalisée sur un patient à qui on demande d'effectuer des tâches motrices, visuelles ou cognitives. Dès le premier évènement clinique, des différences sont constatées par rapport au sujet sain : certaines aires corticales normalement recrutées pour effectuer ces tâches ne le seront pas, mais d'autres aires seront recrutées en compensation.

L'IRM de diffusion :

Cette technique s'intéresse au mouvement des molécules d'eau dans les tissus, et va permettre de mettre en évidence une altération de la substance blanche. Ainsi, au niveau des plaques, il y aura modification de certains paramètres mis en évidence par cette technique, dont une augmentation du coefficient de diffusion apparent.

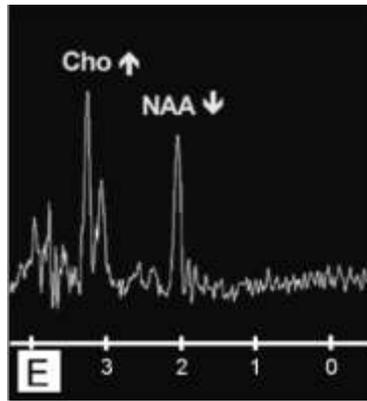


Figure 15 : Spectro IRM (40)

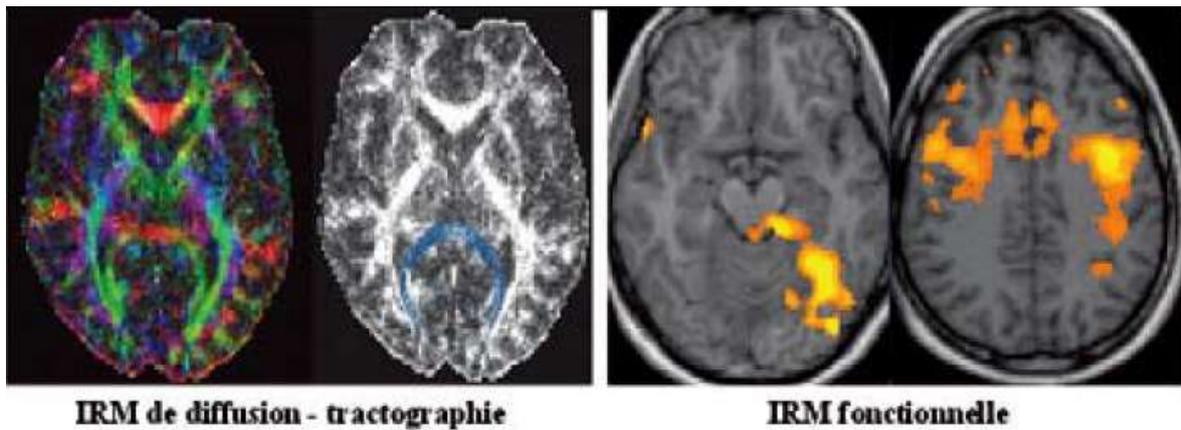


Figure 16 : IRM de diffusion et IRM fonctionnelle (47)

2. L'étude du Liquide Céphalo Rachidien (LCR)

Ici, on cherchera à mettre en évidence une inflammation dans le LCR obtenu par ponction lombaire, alors qu'il n'y a pas d'inflammation en périphérie (valeur de la protéine C réactive normale par exemple).

Une fois de plus, la présence d'une inflammation dans le LCR n'est pas spécifique de la SEP, mais elle fait partie du faisceau d'informations nécessaire au diagnostic.

L'examen cytologique montre tout d'abord une augmentation du nombre de cellules dans le LCR, particulièrement une hyperlymphocytose ($4/\mu\text{L}$ mais restant souvent $< 35/\mu\text{L}$, N : 0-2 cellules/ μL) (3), ainsi qu'une hyperprotéinorachie ($> 1\text{g/L}$, N : 0.2-0.4g/L). (48)

De plus, dans 80% des cas on observe un index d'immunoglobulines G (IgG) augmenté. Ces IgG sont ensuite étudiées grâce à une focalisation isoélectrique (ou isoélectrofocalisation) avec immunorévélation spécifique des IgG par un immun-sérum anti IgG humaines : on observe alors un profil oligoclonal des IgG, c'est-à-dire

qu'on observe au moins 2 bandes surnuméraires (dans la zone des gammaglobulines) dans le LCR par rapport au sérum du même patient. C'est la technique la plus sensible et la plus spécifique pour mettre en évidence la synthèse intrathécale d'IgG, qui est le reflet d'une maladie inflammatoire chronique du SNC telle que la SEP.

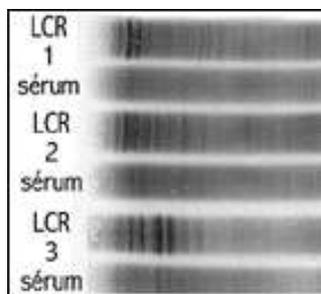


Figure 17 : Mise en évidence de bandes oligoclonales d'IgG par focalisation isoélectrique, sur le LCR de patients atteints de SEP. (49)

Le rapport de Delpech et Lichtblau peut également être calculé, il va comparer les valeurs des taux d'IgG et d'albumine dans le LCR et le sérum selon la formule suivante :

$$\frac{\text{IgG LCR/A1b LCR}}{\text{IgG sérum/A1b sérum}}$$

Une valeur supérieure à 0,70 est en faveur d'une synthèse d'IgG intrathécale. (49)

Actuellement, des recherches sont effectuées afin de réaliser ce même examen sur les larmes, permettant ainsi d'éviter la ponction lombaire qui reste un acte invasif, plus délicat et plus traumatisant qu'un simple prélèvement de larmes.

Les résultats de ces études montrent que les résultats sont identiques chez 80% des patients après isoélectrophorèse sur larmes et LCR. Cette technique est très sensible, mais cependant moins que l'isoélectrofocalisation sur LCR. (50)

3. Les potentiels évoqués visuels (PEV)

Cet examen est réalisé lorsqu'un patient présente une NORB. Cet enregistrement renseigne le clinicien sur le fonctionnement des voies optiques et particulièrement du nerf optique. (51) Son but est de confirmer le diagnostic de NORB, qui sera synonyme d'une atteinte du nerf optique. (52)

Les potentiels évoqués visuels correspondent à une modification de l'activité électrique du système nerveux, en réponse à une stimulation visuelle. (51)

Des électrodes qui vont enregistrer l'activité électrique sont placées sur le scalp du patient, au niveau du cortex visuel. Celui-ci fixe un écran sur lequel apparaît un damier dont les carreaux s'inversent régulièrement. (51)

Les résultats obtenus sont basés sur la P100 qui correspond au pic principal dont la latence normale se situe aux alentours de 100ms. Si la latence de la P100 obtenue est supérieure à 118ms alors il y a ralentissement de la conduction, ce qui est le témoin d'une lésion démyélinisante du nerf optique. (53)

A cet examen s'ajoute systématiquement la mesure de l'acuité visuelle avant et après traitement de la poussée ; et éventuellement, la recherche d'une dyschromatopsie d'axe rouge-vert (30), la recherche d'un scotome (central ou caeco-central), et un OCT (Optical Coherence Tomography), examen qui permet de quantifier la perte axonale au niveau du nerf optique. (52)

E. Critères diagnostiques

En 2001, McDonald a conçu un récapitulatif des critères nécessaires pour affirmer le diagnostic de SEP. Ces critères ont été révisés en 2005 par Polman et al. Ils permettent un diagnostic précoce de SEP.

Ces critères sont basés sur la clinique, les images obtenues par l'IRM et les résultats d'analyse du LCR.

L'ensemble de ces critères est détaillé dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Critères diagnostiques de la SEP selon McDonald et al. (43)

Présentation clinique	Lésions objectives	Données supplémentaires requises pour le diagnostic de SEP
2 poussées ou plus	2 lésions ou plus	Aucune donnée supplémentaire n'est nécessaire : les autres données suffisent.
2 poussées ou plus	1 lésion	Dissémination spatiale démontrée (au moins 1 des 3 critères suivants): <ul style="list-style-type: none"> - Critères IRM de dissémination dans l'espace (Critères de Barkhof) - LCR positif + au moins 2 lésions IRM compatibles avec une SEP - Poussée supplémentaire impliquant un site différent (manifestations cliniques différentes)
1 poussée	2 lésions ou plus	Dissémination temporelle démontrée (au moins 1 des 2 critères suivants): <ul style="list-style-type: none"> - Critères IRM de dissémination dans le temps - 2^{ème} poussée
1 poussée	1 lésion	Dissémination spatiale démontrée (au moins 1 des critères suivants) : <ul style="list-style-type: none"> - Critères IRM de dissémination dans l'espace (Critères de Barkhof) - LCR positif + au moins 2 lésions IRM compatibles avec une SEP ET Dissémination temporelle démontrée (au moins 1 des critères suivants) : <ul style="list-style-type: none"> - Critères IRM de dissémination dans le temps - 2^{ème} poussée
Aucune poussée : SEP-PP = progression neurologique pouvant évoquer une SEP		Dissémination temporelle démontrée : une année de progression de la maladie ET dissémination spatiale démontrée (au moins 2 des critères suivants) : <ul style="list-style-type: none"> - IRM cérébrale positive (9 lésions T2, ou 4 lésions T2 ou plus avec PEV positifs) - IRM médullaire positive (2 lésions T2 focales) - LCR positif

III. Traitements des poussées

A. Les corticoïdes (54)

Les symptômes observés lors des poussées sont dus à un phénomène inflammatoire aigu. En général, les poussées sont spontanément résolutive et ne nécessitent pas obligatoirement de traitement. Cependant, un traitement anti-inflammatoire peut être mis en place si une poussée est particulièrement longue ou si elle est très invalidante. Le traitement repose sur l'administration de corticoïdes par voie parentérale. Celui-ci permet d'écourter la durée de la poussée et induit donc une récupération plus rapide et une diminution de la durée du handicap lié à la poussée.

Le traitement consiste en une cure brève de Méthylprednisolone à forte dose en IV lente de 2 à 3h, à raison de 1g/j pendant trois, voire cinq jours si nécessaire. Lors de la première cure, le traitement est effectué en totalité à l'hôpital ; un relai au domicile est possible lors des cures suivantes.

Les corticoïdes agissent en diminuant l'inflammation (inhibition de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et induction de la synthèse de cytokines anti-inflammatoires, etc...), en diminuant l'œdème au niveau du SNC et en réparant la BHE.

Ils retarderaient également la survenue d'une nouvelle poussée.

La récupération débute assez rapidement, parfois dès 5 jours, et peut durer plusieurs semaines.

Ce traitement est en général bien toléré. Peuvent cependant apparaître certains effets indésirables tels que : acné, hirsutisme, prise de poids due à une rétention hydro-sodée, bouffées de chaleur, insomnie, modification de l'humeur, excitation, euphorie ou rarement asthénie, gastralgies, goût métallique dans la bouche, hyperglycémie, hypertension artérielle transitoire. Les corticoïdes ayant également un effet immunosuppresseur, des complications infectieuses peuvent être rencontrées. (54) (55)

Avant la réalisation de ces cures, il convient de vérifier l'absence d'infection par la réalisation d'un bilan numération formule sanguine (NFS), ainsi que d'une bandelette urinaire (BU) et d'un examen cyto bactériologique des urines (ECBU), les infections urinaires étant fréquentes en cas de SEP. Toute infection devra être traitée. Un électrocardiogramme (ECG) et un ionogramme sanguin devront également être effectués. (54) (55)

En raison de la survenue de certains effets indésirables, le patient traité par bolus de corticoïdes devra suivre un régime pauvre en sel et en sucre. Une surveillance de la glycémie, de la kaliémie, de la température ainsi que de la tension artérielle est également mise en place.

Un rebond de poussées étant fréquent après un accouchement, des bolus de corticoïdes à la dose de 1g de Méthylprednisolone par mois pendant six mois sont également effectués afin de réduire la fréquence de ces poussées en post-partum. (56)

B. La plasmaphérèse

Le seul traitement admis à ce jour pour traiter les poussées de SEP est l'administration de corticoïdes. (57) Cependant, certaines poussées sévères résistent à ce traitement. Dans ce cas, il est possible de procéder à des plasmaphérèses (ou échanges plasmatiques). (54) Cela consiste à filtrer le sang du patient pour en éliminer le plasma (ainsi que les éléments qu'il contient) et à le remplacer par un soluté de substitution. Cela permet alors d'éliminer les éléments « nuisibles », responsables de la maladie. Ces plasmaphérèses sont faites au nombre de cinq, et sont réalisées en général un jour sur deux car c'est un traitement très fatigant pour le patient.

IV. Traitements de fond

A ce jour, aucun traitement curatif n'existe. Le but des traitements de fond est de supprimer l'inflammation et ainsi de prévenir la survenue des lésions myéliniques et axonales pour ralentir l'évolution du handicap.

A. Les immunomodulateurs

1. Les interférons bêta (IFN β)

L'hypothèse de départ était qu'une infection virale est à l'origine de la SEP. Les interférons (IFN alpha, bêta et gamma) sont des protéines produites naturellement par le corps, ayant des propriétés antivirales. Il a donc été suggéré de développer les interférons pour traiter la SEP. L'IFN alpha (IFN α) n'a pas été bien toléré et l'IFN gamma (IFN γ) a aggravé la pathologie, seul l'IFN bêta (IFN β) a montré une efficacité. (58)

L'IFN β fut le premier traitement mis sur le marché dans la SEP, durant les années 1990.

Il existe deux types d'IFN β : l'IFN β -1a et l'IFN β -1b.

L'IFN β -1b est une protéine recombinante produite par Escherichia Coli et possède de légères différences avec l'IFN β naturel. Au contraire, l'IFN β -1a, protéine recombinante produite à partir de cellules de hamster chinois, est identique à la forme naturelle glycosylée. (57)

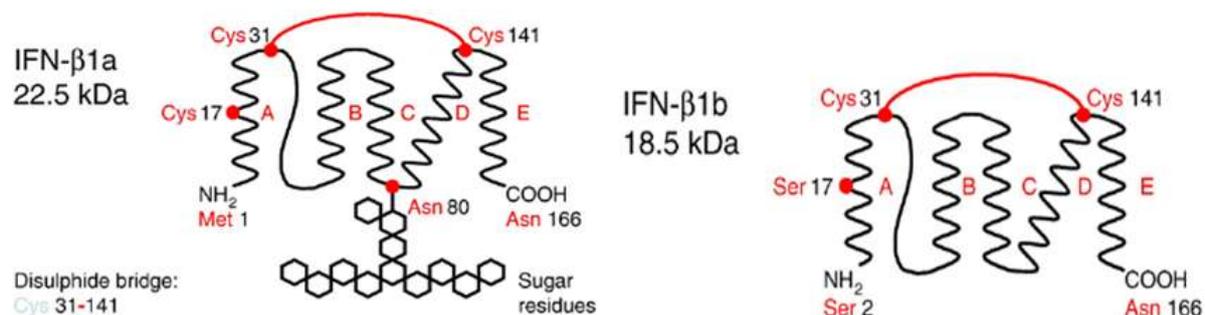


Figure 18 : Structures des IFN β -1a et 1b (59)

Cependant, ils possèdent tous deux le même mécanisme d'action.

a) Mécanisme d'action

Après administration, l'IFN β se lie à des récepteurs situés à la surface de cellules immunocompétentes (lymphocytes, macrophages) pour ensuite exercer son action. (60)

Les mécanismes d'action de l'IFN β ne sont pas encore totalement connus, mais il serait responsable de divers effets. En effet, après fixation sur son récepteur, il induit des modifications transcriptionnelles complexes et variées conduisant à : (60) (61) (62)

- l'inhibition de la synthèse d'IFN γ , donc à la diminution de l'activation des macrophages et de la synthèse de TNF α
- l'inhibition de la production de cytokines de profil Th1 pro-inflammatoires
- l'activation de la synthèse de cytokines anti-inflammatoires (IL-10, IL-4), ce qui restaure donc la balance entre les profils Th1 (pro-inflammatoire : IL-2, IL-12, IFN γ) et Th2 (anti-inflammatoire), au profit du profil Th2
- l'inhibition de l'expression du CMH de classe II sur les CPAg induite par l'IFN γ , donc à la diminution de l'activation des LcT
- la diminution de l'expression des molécules de co-stimulation sur les CPAg et les LcT, diminuant également l'activation des LcT
- la diminution de la migration des lymphocytes à travers la BHE par diminution de la synthèse des métalloprotéinases par les LcT et diminution de l'expression des intégrines VLA-4 à la surface des LcT
- la restauration des fonctions suppressives (stimulation des cellules T suppressives), qui est altérée chez les patients atteints de SEP.

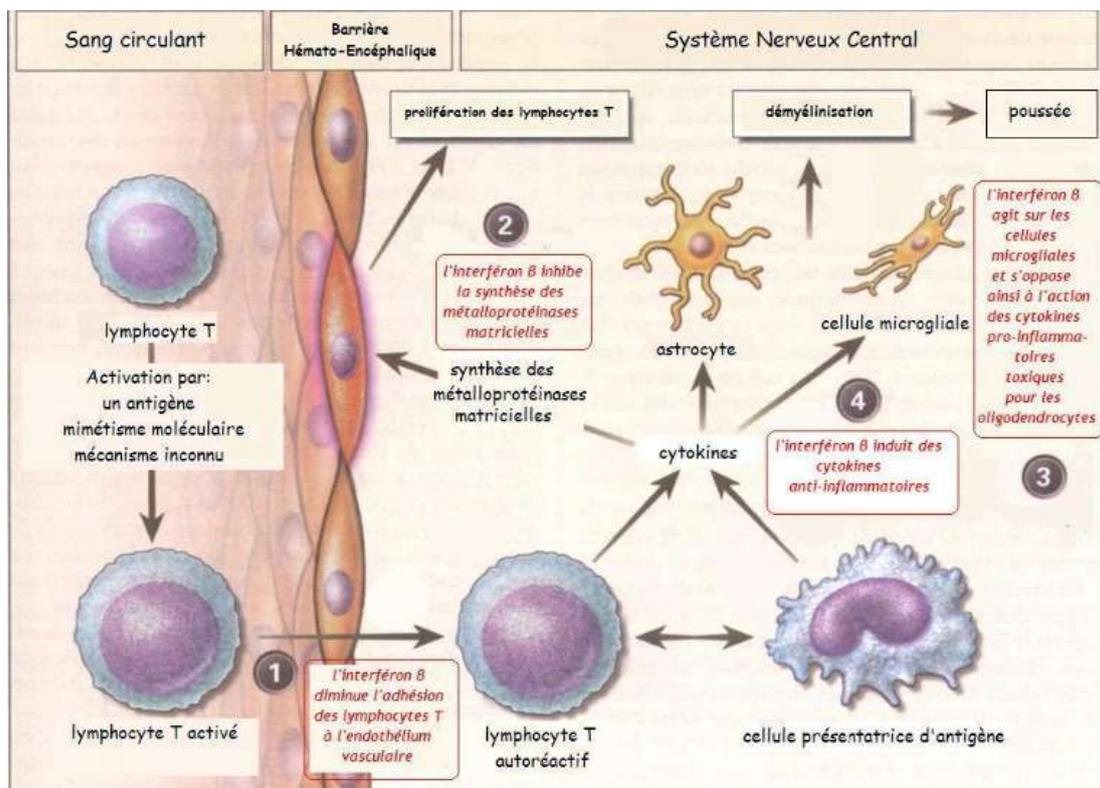


Figure 19 : Divers mécanismes d'action de l'IFN β (63)

b) Indications

SEP-RR : (64)

Le BETAFERON®, l'EXTAVIA® ainsi que le REBIF® sont indiqués chez les patients atteints de SEP-RR ayant présentés au moins deux poussées au cours des deux dernières années.

L'AVONEX® est lui indiqué chez les patients atteints de SEP-RR ayant présentés au moins trois poussées au cours des deux dernières années.

CIS :

Les IFN β -1a et 1b sont également indiqués chez les patients ayant présentés un seul évènement démyélinisant, suffisamment sévère pour avoir nécessité un traitement par corticoïdes IV, et considéré comme à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.

En effet, il a été démontré qu'un traitement précoce permettait de diminuer le risque de survenue d'une seconde poussée à deux ans de 44 à 55%. (61) (65)

SEP-SP : (64)

L'IFN β -1b peut également être prescrit chez les patients atteints de SEP-SP, s'ils présentent des poussées surajoutées.

c) Posologie et voie d'administration

L'IFN β existe sous différentes présentations dont les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques diffèrent, d'où des doses, des rythmes et des voies d'administration différents en fonction de la spécialité. (60)

IFN β 1-b :

Il existe deux spécialités à base d'IFN β 1-b : le BETAFERON® depuis 1995 et l'EXTAVIA® depuis 2009, dosés à 250 μ g/mL, soit 8MUI.

Il doit être injecté en sous-cutané (SC) à raison d'une injection de 250 μ g tous les deux jours.

L'instauration du traitement doit se faire de manière progressive de 62,5µg à 250µg sur une période de deux semaines et demie, selon le schéma suivant :

Tableau 3 : Schéma d'instauration progressive des doses d'IFNβ-1b

Jour de traitement	Dose (en µg)	Volume (en mL)
1, 3, 5	62,5	0,25
7, 9, 11	125	0,5
13, 15, 17	187,5	0,75
19, et les jours suivants	250	1

Afin de faciliter son administration, le BETAFERON® peut être administré à l'aide d'un auto-piqueur, le Betaject Lite® ou le Betaject Comfort®.

IFNβ-1a:

Il existe deux spécialités à base d'IFNβ1-a, l'AVONEX® et le REBIF®.

AVONEX® :

Il est administré en intramusculaire (IM), à raison de 30µg une fois par semaine. Il est possible d'augmenter progressivement la dose en commençant à une dose de ¼ ou ½ de la dose recommandée afin d'améliorer la tolérance, jusqu'à atteindre la dose totale recommandée lors de la quatrième semaine de traitement.

Il existe sous deux formes, des seringues pré-remplies qui sont en général administrées par un(e) infirmier(e), et des stylos injecteurs à usage unique AvonexPen® pour permettre une auto-injection, l'administration IM étant souvent appréhendée par les patients.

REBIF® :

Il est administré en SC à raison de trois injections de 44µg par semaine. Il existe différents dosages, une augmentation progressive des doses étant nécessaire lors de l'instauration du traitement. Le schéma d'instauration est le suivant :

Tableau 4 : Schéma d'instauration progressive des doses d'IFNβ-1a SC

Semaine d'administration	Dose
1 et 2	8,8µg 3 fois par semaine
3 et 4	22µg 3 fois par semaine
5 et suivantes	44µg 3 fois par semaine

Différents dispositifs d'administration sont à disposition du patient afin de faciliter l'auto-injection. Il s'agit des dispositifs RebiSmart®, RebiSlide® et des stylos pré-remplis RebiDose®.

d) Conditions de prescription

Les spécialités à base d'IFN β sont soumises à prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie, ainsi qu'à une surveillance particulière pendant le traitement.

Ce sont des médicaments d'exception, ils doivent donc être prescrits sur une ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception.

e) Contre-indications et effets indésirables

Contre-indications : (64)

L'IFN β est contre-indiqué en cas de :

- hypersensibilité à l'un des composants
- grossesse
- allaitement
- insuffisance hépatique
- épilepsie non stabilisée par un traitement
- antécédents dépressifs graves ou dépression en cours d'évolution.

Effets indésirables : (64) (66)

L'IFN β est globalement bien toléré.

L'effet indésirable le plus notable est l'apparition d'un syndrome pseudo grippal dans les 12 à 24h après l'injection, impliquant fatigue, fièvre, myalgies, céphalées, frissons, douleurs, nausées. Un traitement préventif par AINS ou Paracétamol est alors recommandé. Cet effet indésirable survient en général durant les premières semaines de traitement.

Concernant les spécialités injectables en SC, des réactions cutanées sont fréquemment observées. Il s'agit d'érythèmes, d'ecchymoses, d'indurations, d'un prurit, voire de lésions granulomateuses, de vascularites inflammatoires, d'une nécrose ou encore d'une lipoatrophie. Ces symptômes sont aggravés par l'exposition solaire, l'absence de mise à température ambiante du produit avant injection, l'absence de rotation des sites d'injection et le mauvais réglage de la profondeur d'injection ; l'éducation thérapeutique du patient à l'auto-injection par le personnel infirmier est donc fondamentale pour éviter la survenue de ces réactions. (58) (61)

L'IFN β peut également être responsable de la survenue ou d'une majoration d'un état dépressif, symptôme parfois rencontré dans la SEP. (61)

Enfin, au niveau biologique, peuvent survenir une leucopénie et une neutropénie, ainsi qu'une augmentation des transaminases (ASAT, ALAT), particulièrement durant les trois premiers mois de traitement, pouvant aller jusqu'à une cytolyse hépatique. (21) (57)

f) Surveillance

Une surveillance de l'hémogramme et du taux de transaminases est nécessaire tous les mois durant le premier trimestre de traitement, puis tous les trois à six mois. (61)

Une contraception efficace est obligatoire sous traitement par IFN β . Cependant, une grossesse peut être envisagée, et l'arrêt du traitement ne sera effectué qu'après confirmation de la grossesse afin de ne pas interrompre trop longtemps le traitement. (58)

Anticorps neutralisants : (58)

Au cours du traitement, les patients sont susceptibles de développer des Ac anti-IFN β . Le risque est le plus élevé pour les patients sous BETAFERON® et le plus faible avec l'AVONEX®. En effet, contrairement à l'IFN β -1b, l'IFN β -1a est glycosylé et présente donc la même séquence que la forme naturelle, elle est donc moins immunogène. (62)

Ces Ac sont responsables d'une diminution voire d'une annulation totale des effets de l'IFN β . Ils apparaissent généralement dans les six à huit premiers mois de traitement. Une recherche de ces Ac est réalisée après la première année de

traitement. Si les résultats sont positifs à deux reprises à trois mois d'intervalle, alors le traitement devra être interrompu.

g) Efficacité (21) (64)

Les IFN β permettent une réduction de la fréquence des poussées d'environ 30%, une diminution de l'évolution de la charge lésionnelle à l'IRM en T2 de l'ordre de 60 à 70%, voire un ralentissement de la progression du handicap à court terme.

Comparaison des IFN : (58) (67)

Des études ont été effectuées afin de comparer l'efficacité des différentes spécialités d'IFN β entre elles. Selon ces études, l'AVONEX® semble moins efficace que le BETAFERON® et que le REBIF®, concernant à la fois l'efficacité sur les poussées et les lésions à l'IRM.

Cependant, il n'existe pas à ce jour de recommandation privilégiant tel ou tel IFN β par rapport à un autre ; le choix devant se faire avec le patient en fonction de la tolérance (qui peut être variable d'un patient à l'autre) et des modalités d'administration (SC ou IM, fréquence d'administration) qui peuvent avoir une influence sur l'adhésion au traitement.

h) Interféron bêta pegylé

Un nouvel IFN est en cours de développement : l'IFN β -1a pegylé. Le but de cette forme est d'augmenter la demi-vie du produit afin de permettre une administration beaucoup moins fréquente, de l'ordre d'une ou deux injections par mois, afin de diminuer les contraintes dues à une administration fréquente, et ainsi de permettre une meilleure adhésion au traitement. (58)

Les premières études disponibles ont montré qu'administré toutes les deux semaines à une dose de 125 μ g en IM, il entraîne une diminution des poussées de l'ordre de 35% et, concernant l'activité IRM, celle-ci est également fortement diminuée avec une baisse de 67% des nouvelles lésions en hypersignaux T2 et de 86% des lésions rehaussées par le gadolinium.

Les résultats avec une injection par mois sont quant à eux très décevants. (11)

2. L'Acétate de glatiramère ou Copolymère-1 (COPAXONE®)

L'Acétate de glatiramère est un long polypeptide dont la composition repose sur l'association de quatre acides aminés : l'acide glutamique, l'alanine, la lysine et la tyrosine. (58)

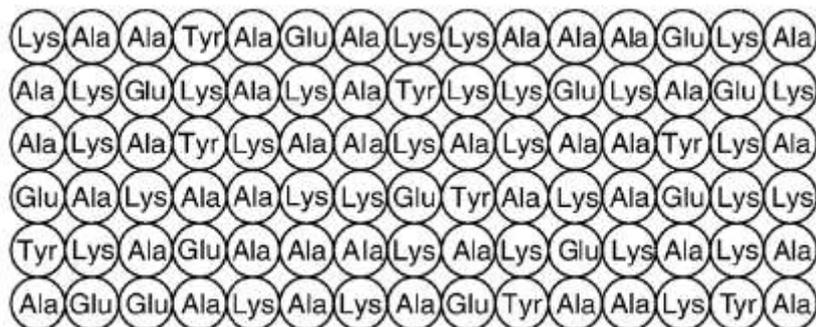


Figure 20 : Structure de l'Acétate de glatiramère (59)

Ses effets dans la SEP ont été découverts par hasard, il y a maintenant plus de quarante ans. En effet, il devait être utilisé dans le but d'induire l'EAE ; les effets obtenus furent inverses à ceux attendus. (68)

Il présente une structure commune avec la PBM, particularité dont découle son mécanisme d'action, qui consiste globalement en une inhibition de l'immunisation contre la PBM. (61)

Il ne passe pas la BHE et agit donc en périphérie. (59)

a) Mécanisme d'action (68) (69)

Le mécanisme d'action de l'Acétate de glatiramère n'est pas encore totalement connu.

En périphérie, il entre en compétition avec la PBM pour la liaison aux molécules de CMH de classe II (HLA-DR) des CPAg (monocytes, cellules dendritiques). Une fois la liaison effectuée, il est reconnu par le TCR des LcT. Cela active la prolifération de clones de LcT spécifiques de l'Acétate de glatiramère, de profil Th2. Dans un même temps, ces LcT exercent un rétrocontrôle positif sur les CPAg qui vont produire des cytokines anti-inflammatoires, et non des cytokines pro-inflammatoires, il y a alors diminution de la sécrétion de TNF α et augmentation de la sécrétion d'IL-10.

Les LcT de profil Th2 vont ensuite passer la BHE et être activés par la PBM. Ils se mettent alors à produire des cytokines anti-inflammatoires (IL-10, IL-4, IL-5, TGFβ) et ainsi atténuent l'activité des cellules Th1 et TH17 ; ce phénomène est appelé « bystander suppression ». Il y a également induction de l'expression de TGFβ et d'IL-10 par la microglie et les astrocytes résidents, diminuant de manière plus importante encore l'inflammation locale.

En parallèle, l'Acétate de glatiramère permet l'induction de LcT régulateurs CD4+ CD25+ Foxp3 qui inhibent la réponse des cellules T auto-réactives ; ainsi que la prolifération de LcT CD8+ cytotoxiques qui suppriment les cellules Th1.

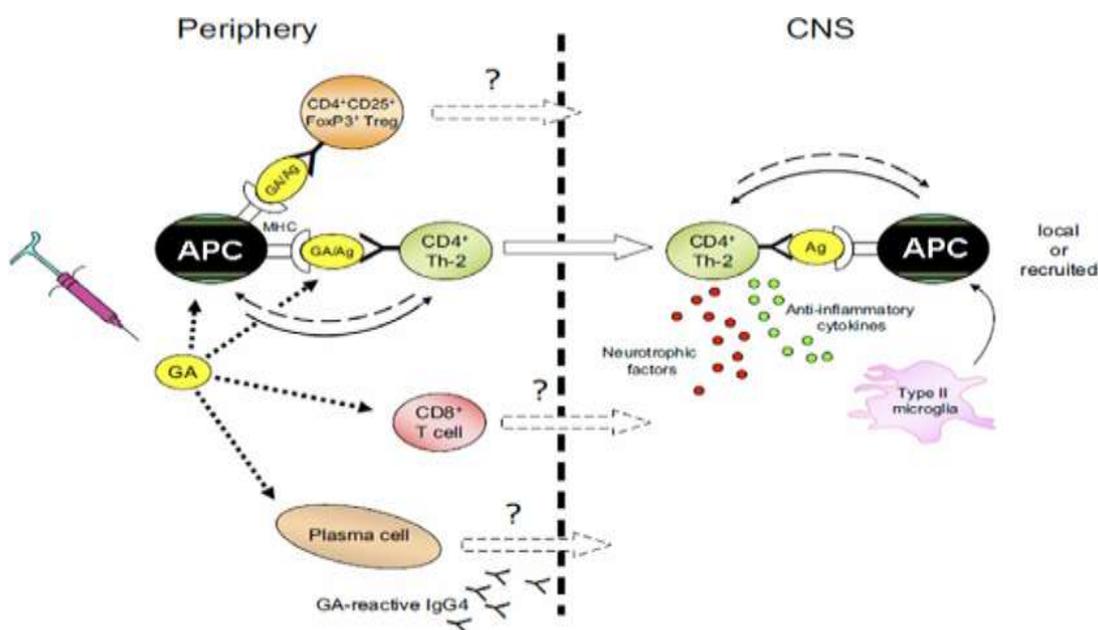


Figure 21 : Mécanisme d'action de l'Acétate de glatiramère (68)

Enfin, l'Acétate de glatiramère possède également des propriétés neuroprotectrices. En effet, il induit la production d'un facteur neurotrophique, le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), par les cellules immunitaires. Le BDNF et le TGFβ vont induire le recrutement et la différenciation des précurseurs oligodendrocytaires. L'Acétate de glatiramère favorise donc la remyélinisation, mais améliore également la survie neuronale.

L'Acétate de glatiramère est également reconnu par les LcB qui, activés en plasmocytes vont synthétiser des Ac anti-Acétate de glatiramère. Contrairement aux Ac anti-IFNβ, ceux-ci ne sont pas préjudiciables pour les effets thérapeutiques : ils

n'augmentent pas le risque d'effets indésirables ni ne diminuent l'efficacité du traitement.

b) Indications

La COPAXONE® est indiquée chez les patients ambulatoires atteints de SEP de forme récurrente-rémittente ayant présentés au moins deux poussées au cours des deux dernières années.

Il peut également être prescrit chez des patients ayant présentés un seul évènement démyélinisant, considérés comme à haut risque de développer une SEP cliniquement définie.

c) Conditions de prescription

Ce médicament est soumis à prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie, ainsi qu'à une surveillance particulière durant le traitement.

C'est un médicament d'exception, il doit donc être prescrit sur une ordonnance spécifique vouée à cet effet.

d) Posologie et voie d'administration

L'Acétate de glatiramère est commercialisé sous forme de seringues préremplies de 1mL, dosées à 20mg/mL. La dose recommandée est de 20mg, injectée en SC quotidiennement.

La première injection doit être réalisée sous la surveillance d'un neurologue, surveillance qui doit durer une trentaine de minutes, en raison de réactions possibles à l'injection.

e) Contre-indications et effets indésirables

Contre-indications :

L'Acétate de glatiramère est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un de ses constituants. Comme les autres immunomodulateurs, il ne doit pas être utilisé en cas de grossesse et d'allaitement, et une contraception efficace doit être mise en place lors de ce traitement.

Effets indésirables :

Ce produit est en général bien toléré. La tolérance à long terme est remarquable : le risque de perte d'efficacité est plus faible qu'avec les IFN β . (58)

Des réactions au point d'injection, du même type que celles rencontrées avec les IFN β sont fréquemment rencontrées en raison du mode d'injection. Les patients doivent donc être formés à la technique d'auto-injection par un personnel en ayant la compétence, et une rotation des sites d'injection est impérative.

Juste après l'injection, les patients peuvent ressentir une oppression thoracique, mais ce symptôme reste bénin et ne contre-indique pas la poursuite du traitement. (61)

Contrairement aux IFN β , la COPAXONE® n'entraîne pas de syndrome pseudo grippal, et aucun suivi biologique particulier n'est nécessaire. (61)

f) Efficacité

Des études (études REGARD et BEYOND) ont comparé les effets de l'Acétate de glatiramère versus IFN β . Il en ressort que tous les immunomodulateurs présentent une activité globalement identique. (70)

En effet, l'Acétate de glatiramère permet une diminution du taux annuel de poussées de 29 à 33%, ainsi qu'une diminution de 35% du nombre de lésions rehaussées par le gadolinium à l'IRM. (3)

Des patients ont été suivis durant dix ans suite à l'extension d'une étude de phase III : 62% d'entre eux sont restés stables ou ont présenté une amélioration concernant le handicap mesuré par le score EDSS. (58)

Une autre étude a évalué l'effet de l'administration d'une double dose de COPAXONE® à un rythme de trois injections par semaine. Les résultats sont plutôt prometteurs, avec une réduction du taux de poussées de 34% à un an, et une baisse de 34 à 44% des nouvelles lésions à l'IRM. Le protocole d'administration pourrait donc se voir modifié dans les années à venir. (11)

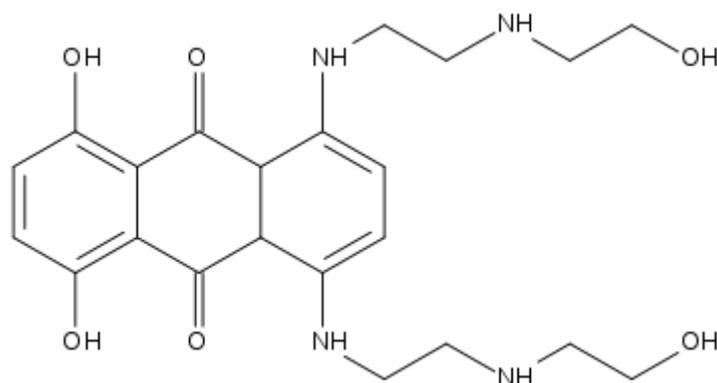
Association Acétate de glatiramère – Interféron béta :

L'Acétate de glatiramère et l'IFN β ayant des mécanismes d'action différents, il a été envisagé de les associer. L'étude CombiRx a ainsi étudié les effets de l'association AVONEX-COPAXONE. Aucune efficacité supplémentaire n'a cependant été démontrée en comparaison à l'efficacité de chacun des produits utilisé seul. (11)

B. Les immunosuppresseurs

1. La Mitoxantrone (ELSEP®)

La Mitoxantrone est utilisée dans la SEP depuis 2003. C'est un dérivé synthétique de structure antracènedione utilisé à l'origine en cancérologie pour ses propriétés cytotoxiques.



a) Mécanisme d'action

C'est un agent intercalent de l'ADN qui induit des erreurs dans la séquence d'ADN et, en inhibant la topoisomérase II, empêche de les réparer. Ceci aboutit alors à la mort cellulaire. (21) Il est donc utilisé dans le traitement de cancers métastatiques, de lymphomes et de certaines leucémies sous le nom de NOVANTRONE®.

Dans la SEP, il est commercialisé sous le nom d'ELSEP® pour ses propriétés immunosuppressives, ciblant les cellules immunitaires. En effet, il permet la réduction du nombre et de la prolifération des LcB, et améliore la fonction des cellules T suppressives. (71) Il inhibe également la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IFN γ et IL-2). (21)

b) Indications (72)

La Mitoxantrone est indiquée chez les patients atteints de SEP très actives récurrente-rémittentes ou secondairement progressives. Elle n'est prescrite que si le patient répond aux critères définis par l'AMM qui sont des critères cliniques et d'imagerie définis par :

- au moins deux poussées, l'une et l'autre avec séquelles, au cours des douze derniers mois OU une progression du score EDSS d'au moins deux points au cours des douze derniers mois

ET

- une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM datant de moins de trois mois.

Elle n'est pas indiquée dans les formes progressives primaires de SEP, et ne doit pas être utilisée en première intention.

A la suite de ce traitement, un relai par immunomodulateur est nécessaire. En effet, la Mitoxantrone doit être utilisée sur une période transitoire et va agir sur la courbe évolutive des formes très inflammatoires de SEP, mais son effet n'étant pas définitif, un traitement relai est nécessaire.

c) Posologie et voie d'administration

La Mitoxantrone est administrée par voie IV, une fois par mois. La dose recommandée est de 12mg/m²/mois sans dépasser 20mg par cure, pendant six mois au maximum. En effet, la dose maximale cumulative à ne pas dépasser pour la toxicité cardiaque est limitée à 72mg/m², ou une dose totale cumulée de 120mg. (21)

d) Conditions de prescription (73)

L'ELSEP® fait partie des médicaments classés en réserve hospitalière. Il ne peut donc être prescrit en ville et doit obligatoirement être administré dans le cadre d'une hospitalisation.

Sa prescription est réservée aux neurologues des services spécialisés en neurologie. Une surveillance particulière est nécessaire durant et jusque cinq ans après l'arrêt du traitement.

Enfin, le patient, après avoir été informé des risques, doit remplir un formulaire d'accord de soins.

e) Contre-indications et effets indésirables

Contre-indications :

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

- hypersensibilité à l'un des constituants
- patient ayant déjà reçu un traitement par Mitoxantrone ou par des anthracyclines, afin de ne pas dépasser la dose totale cumulée de 120mg
- cardiopathie
- myélodysplasie
- antécédent d'hémopathie maligne

- insuffisance hépatique
- anomalie de la NFS (valeurs inférieures aux valeurs usuelles du patient)
- grossesse, allaitement, femme en âge de procréer en l'absence de contraception efficace
- association avec le vaccin contre la fièvre jaune.

Effets indésirables :

Les effets indésirables sous Mitoxantrone sont fréquents. Les patients peuvent présenter des nausées pendant la perfusion, une alopecie minime et réversible, ainsi qu'une leuconéutropénie transitoire qui atteint son taux le plus bas vers le dixième jour suivant la cure. (21) Une aménorrhée définitive peut également survenir chez les femmes en âge de procréer, particulièrement après 35 ans. (72)

Les effets indésirables les plus craints sont la toxicité cardiaque et la toxicité hématologique. Le premier correspond à une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire (inférieure à 50%), donc à une insuffisance cardiaque. (61) Le second correspond à la survenue d'une leucémie aigue myéloblastique, dont l'apparition peut être tardive, et pouvant être fatale (74); son risque est évalué à 1-2/1000. (61)

f) Recommandations (73)

En raison des risques cardiaque et hématologique, l'ANSM a émis des recommandations concernant le traitement par Mitoxantrone.

Concernant la surveillance, il est recommandé de :

- surveiller la NFS et le taux de plaquettes avant et pendant le traitement. Si une thrombopénie ou une neutropénie sont constatées, le traitement devra être différé jusqu'au retour à des valeurs normales
- réaliser un hémogramme chaque trimestre en raison du risque leucémique, et ce jusque cinq ans après l'arrêt du traitement
- réaliser une mesure de la fraction d'éjection ventriculaire par échographie cardiaque avant et à la fin du traitement, et une fois par an pendant cinq ans après l'arrêt du traitement
- instaurer une contraception efficace chez la femme en âge de procréer jusque trois mois après l'arrêt du traitement, et chez l'homme jusque six mois après l'arrêt du traitement

- réaliser un test de grossesse plasmatique chez la femme en âge de procréer avant, pendant, et trois mois après l'arrêt du traitement.

De plus, avant la mise en place du traitement, le patient doit pouvoir bénéficier d'une information claire sur les risques liés à ce traitement.

Il est également impératif de respecter les critères d'indication de l'AMM ainsi que les doses à administrer. (75)

g) Efficacité

La Mitoxantrone présente une efficacité remarquable à court terme.

En effet, après 1 an d'utilisation, le taux annuel de poussées est diminué de 91%, avec 76% des patients ne présentant pas de nouvelle poussée. Le score EDSS est également abaissé de 1,2 point en moyenne ; le bénéfice étant maintenu jusque quatre ans sur le handicap et jusque cinq ans sur les poussées.

Concernant l'activité à l'IRM, elle est diminuée de 89%. (60)

Ce traitement permet donc une amélioration franche et rapide, à tous les niveaux.

2. Le Natalizumab (TYSABRI®)

Le Natalizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-intégrine alpha-4, utilisé dans la SEP depuis 2007.

L'avantage des anticorps humanisés est que la partie non humaine de l'anticorps est très faible par rapport à la partie humaine, ce qui permet de diminuer l'immunogénicité de l'anticorps et ainsi de diminuer le risque de formation d'anticorps contre celui-ci et de diminuer les réactions d'hypersensibilité. (72)

a) Mécanisme d'action

Il cible les intégrines $\alpha 4\beta 1$ (ou VLA-4 : Very Late Antigen-4), qui sont des glycoprotéines exprimées à la surface des LcT et des monocytes activés. Celles-ci se lient aux molécules d'adhésion VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) présentes à la surface des cellules de l'endothélium vasculaire. Cette liaison VLA-4 – VCAM-1 permet l'adhésion des LcT et monocytes activés à l'endothélium vasculaire, puis leur migration trans-endothéliale.

En se fixant au VLA-4, le Natalizumab empêche la liaison VLA-4 – VCAM-1 et empêche ainsi le passage des cellules immunocompétentes à travers la BHE. (60)

Les cellules immunitaires impliquées dans la SEP ne traversant plus la BHE, il y a alors diminution de l'activité inflammatoire au niveau central et diminution de la formation et de l'extension des lésions de SEP. (72)

De plus, au sein du tissu cérébral, il diminue la migration des cellules mononucléées par inhibition de la liaison du VLA-4 avec la fibronectine, qui est une glycoprotéine de la matrice extracellulaire. (76)

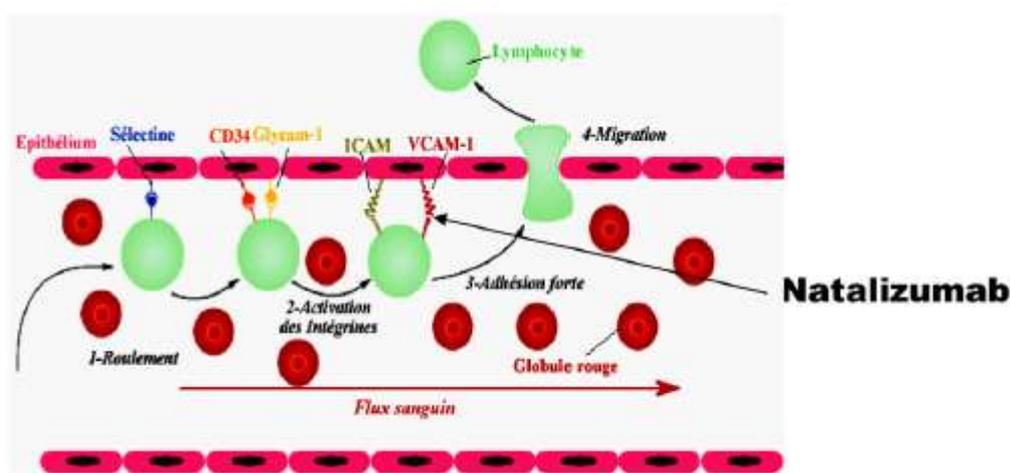


Figure 22 : Site d'action du Natalizumab dans l'inhibition du passage des cellules immunitaires activées à travers la BHE (4)

b) Indications (77)

Des effets indésirables graves étant survenus sous Natalizumab, celui-ci a été retiré du marché temporairement avant d'être réautorisé avec des indications restreintes. Il est désormais indiqué en monothérapie dans les formes rémittentes très actives de SEP, à savoir :

- en deuxième intention, en cas de traitement bien conduit sous immunomodulateur qui s'avère inefficace, c'est-à-dire dans le cas où le patient a présenté au moins une poussée dans l'année précédente ET chez qui on détecte au moins neuf lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins une lésion rehaussée par le gadolinium.
- en première intention pour les SEP rémittentes sévères et d'évolution rapide caractérisées par au moins deux poussées invalidantes en une année ET au moins une lésion rehaussée par le gadolinium ou une augmentation de la charge lésionnelle en T2 à l'IRM cérébrale par rapport à une IRM antérieure récente.

c) Posologie et voie d'administration

Le Natalizumab (TYSABRI®) est administré en perfusion IV toutes les quatre semaines à une dose de 300mg sur une heure, à un débit de 2mL/min. L'administration se fait en milieu hospitalier sous surveillance, qui doit être poursuivie pendant une heure après l'administration afin de surveiller l'apparition de réactions allergiques ou de toute autre réaction à l'injection. (77)

d) Conditions de prescription

Le Natalizumab n'étant pas dénué d'effets indésirables potentiellement graves, son utilisation est réservée à l'usage hospitalier, et il doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste en neurologie, dans un centre bénéficiant d'un accès rapide à l'IRM. (78)

e) Contre-indications et effets indésirables

Contre-indications : (78)

Le Natalizumab est contre-indiqué en association avec l'IFN β et l'Acétate de glatiramère.

Il est également contre-indiqué chez les patients immunodéprimés. Cependant, la réalisation de cures brèves de corticoïdes dans le cadre d'une poussée de SEP n'est pas contre-indiquée.

Les patients présentant une LEMP (Leuco encéphalopathie multifocale progressive) doivent voir leur traitement stoppé, et la réintroduction de celui-ci sera formellement contre-indiquée.

Enfin, son utilisation est contre-indiquée chez l'enfant et l'adolescent, ainsi que chez les patients atteints de cancers en cours d'évolution, hormis les cancers cutanés basocellulaires.

Concernant la grossesse, les données sont insuffisantes, mais des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction ; le traitement par Natalizumab devra donc être interrompu en cas de grossesse.

Effets indésirables :

La tolérance générale du Natalizumab est plutôt bonne, mais il existe un risque de survenue d'un effet indésirable très grave, la LEMP.

Lors des premières perfusions (surtout la deuxième), des allergies peuvent survenir : urticaire, éruptions érythémateuses plus ou moins prurigineuses, œdème palpébral voire palpitations ou gêne respiratoire. (65) (76) (77) Dans ce cas, le traitement doit être arrêté définitivement. (78)

Rapidement pendant ou après la perfusion, d'autres réactions peuvent être rencontrées, à type de céphalées, vertiges, nausées, frissons, éruptions cutanées. (66) (77)

Les patients peuvent également se plaindre de douleurs articulaires, de douleurs dans les membres, de fatigue et d'infections urinaires. (66)

Le Natalizumab étant un immunosuppresseur, les patients présentent un risque infectieux plus important, avec apparition possible d'infections opportunistes comme la toxoplasmose, une réactivation de tuberculose ou encore des infections herpétiques. (72) Ainsi, avant la mise en place du traitement, il est recommandé de vérifier l'absence de tuberculose latente ou en cours d'évolution, par l'interrogatoire, la réalisation d'une IDR (intradermoréaction à la tuberculine) et d'une radiographie du thorax. (78) D'autres analyses biologiques doivent également être réalisées afin d'évaluer le statut immunitaire du patient : NFS, dosage des LcT CD4+ et CD8+, dosage des LcB, dosage pondéral des immunoglobulines qui doivent être normaux, et sérologie HIV qui doit être négative. (77)

Il est également recommandé de surveiller la peau des patients, car le risque de survenue de mélanome dû à un traitement par Natalizumab n'est pas exclu. (72)

Malgré sa structure d'anticorps humanisé, certains patients vont produire des Ac anti-Natalizumab. Ceux-ci sont recherchés en cas de réaction allergique ou d'inefficacité du traitement. S'ils sont détectés à deux reprises, à au moins six semaines d'intervalle, ils sont dits « anticorps persistants » et le traitement devra être arrêté car il y a augmentation du risque de réaction d'hypersensibilité et de réaction à l'injection, ainsi qu'une perte d'efficacité. (72)

A l'arrêt du traitement, il est possible d'observer un effet rebond, particulièrement lors des six premiers mois suivants l'arrêt du traitement, où surviennent alors de nouvelles poussées. (79)

Il est également possible de voir apparaître des troubles neurologiques. Cela pourra être le signe d'un échappement au traitement, de la survenue d'une poussée, voire d'une LEMP. (77) C'est pourquoi une surveillance clinique régulière est nécessaire. Chaque mois avant une nouvelle cure, un examen neurologique et un interrogatoire à la recherche de signes d'efficacité, de signes d'intolérance au traitement, de signes annonciateurs de LEMP ou d'une poussée doivent être réalisés par un neurologue.

La LEMP : Leuco encéphalopathie multifocale progressive (38) (77)

C'est une complication due à la réactivation du virus JC (John Cunningham). Elle peut être responsable d'une invalidité plus ou moins importante voire conduire au décès du patient. L'incidence de la LEMP sous traitement par Natalizumab est de 1/1000.

Avant la mise en place du traitement, une IRM datant de moins de trois mois, et à refaire tous les ans, est nécessaire afin de comparer les images en cas de suspicion de LEMP. Il est également recommandé de rechercher les anticorps anti-JC avant la mise en place du traitement afin d'évaluer le rapport bénéfice-risque (78), et de rechercher ces anticorps anti-JC chaque année, car une séroconversion est possible durant le traitement. (72)

Les facteurs de risque de survenue d'une LEMP sous Natalizumab sont :

- la durée de traitement, sachant que le risque est maximal à deux ans de traitement puis que celui-ci diminue légèrement,
- un traitement antérieur par immunosuppresseur,
- une séropositivité pour le virus JC, sachant qu'il est estimé que 50% de la population générale est porteuse de ce virus.

La LEMP correspond à une destruction massive de la myéline et peut être caractérisée par les signes suivants : troubles visuels, troubles cognitifs, troubles moteurs, troubles comportementaux, hémiparésie, déficits sensoriels, vertiges, convulsions. Ces signes peuvent également être rencontrés lors d'une poussée. Si de tels signes sont décelés, le traitement par Natalizumab est interrompu, et une IRM cérébrale doit être réalisée le plus rapidement possible, ainsi qu'une analyse du LCR dans un laboratoire spécialisé, à la recherche du virus JC. Une plasmaphérèse est ensuite réalisée afin d'éliminer la totalité du produit, sinon celui-ci continuerait d'interférer avec le passage des cellules immunitaires dans le SNC et empêcherait donc la réaction immunitaire nécessaire contre le virus JC dans le cerveau. (38)

Il semblerait qu'il existe une relation linéaire entre le poids corporel, le taux sanguin de Natalizumab et la fréquence de la LEMP. En effet, les patients de faible poids (50 à 60kg) présentant des taux sanguins trois à cinq fois plus élevés de Natalizumab que les patients de poids élevé (100 à 150kg) semblent plus à risque de développer une LEMP. Ceci pourrait alors conduire à une modulation de la fréquence des perfusions et/ou à une adaptation de la dose administrée en fonction de l'indice de masse corporelle. (11)

f) Recommandations (78)

Le Natalizumab n'étant pas dénué d'effets indésirables potentiellement graves, des recommandations ont été émises par l'ANSM ; certaines de ces recommandations ont été citées précédemment.

L'évaluation du rapport bénéfice-risque doit être effectuée avant la mise en place du traitement, et le patient devra donner son accord signé pour l'instauration du traitement si celui-ci est jugé favorable. Il devra de nouveau être évalué après deux années de traitement, et le patient devra de nouveau donner son accord signé pour la poursuite du traitement. En cas, de non efficacité après une période de six mois de traitement, les Ac anti-Natalizumab doivent être recherchés. Si les résultats sont négatifs, le rapport bénéfice-risque devra être réévalué.

Un plan de gestion des risques a également été mis en place face au risque de LEMP, il a pour but d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du Natalizumab à moyen et long terme. Pour cela, en France, tous les patients traités par Natalizumab sont inscrits dans la base TYSEDMUS. (79)

Si un patient a été traité par immunosuppresseur (Cyclophosphamide, Mitoxantrone, etc...) auparavant, une fenêtre thérapeutique de six mois est nécessaire avant instauration du traitement par Natalizumab.

Enfin, tout effet indésirable survenant sous Natalizumab et jusque six mois après l'arrêt du traitement doit obligatoirement être déclaré au CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance) dont le praticien dépend.

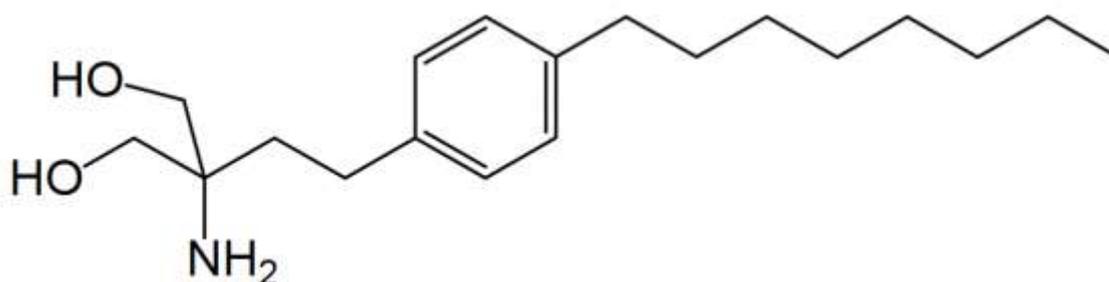
g) Efficacité

Le Natalizumab est le médicament qui a actuellement la meilleure efficacité dans le traitement de la SEP rémittente.

L'étude AFFIRMS a montré une puissante efficacité à tous les niveaux. Après un an de traitement, le taux annualisé de poussées est diminué de 68%. Après 2 ans de traitement, le risque de progression du handicap confirmé à trois mois est diminué de 42%, et concernant l'imagerie, le nombre de lésions actives est abaissé de 92%, le nombre de nouvelles lésions en T2 de 83% et le nombre d'hyposignaux en T1 de 76%. (77)

3. Le Fingolimod ou FTY 720 (GILENYA®)

Le Fingolimod est un traitement immunosuppresseur par voie orale, utilisé dans la SEP depuis 2011. Il s'agit du premier médicament par voie orale approuvé dans le traitement de la SEP.



a) Mécanisme d'action (38) (80)

Le Fingolimod appartient à la famille des modulateurs des récepteurs Sphingosine 1-phosphate (S1P), récepteurs ayant notamment un rôle fondamental dans la circulation des lymphocytes. Son métabolite phosphorylé agit sur les différents récepteurs S1P (S1P1, S1P3, S1P4 et S1P5) comme antagoniste.

En exerçant son effet antagoniste sur les récepteurs S1P1 présents à la surface des lymphocytes, celui-ci induit leur internalisation. Les Lc T et B sont alors insensibles aux signaux indispensables à leur sortie des tissus lymphoïdes secondaires. Les lymphocytes naïfs auto-réactifs sont alors séquestrés dans les ganglions lymphatiques et ne peuvent plus aller exercer leurs effets délétères dans le SNC.

Le Fingolimod étant lipophile, il peut passer la BHE et pourrait, en bloquant les récepteurs S1P5 des cellules neurales avoir des effets neuroprotecteurs et/ou réparateurs. (38)

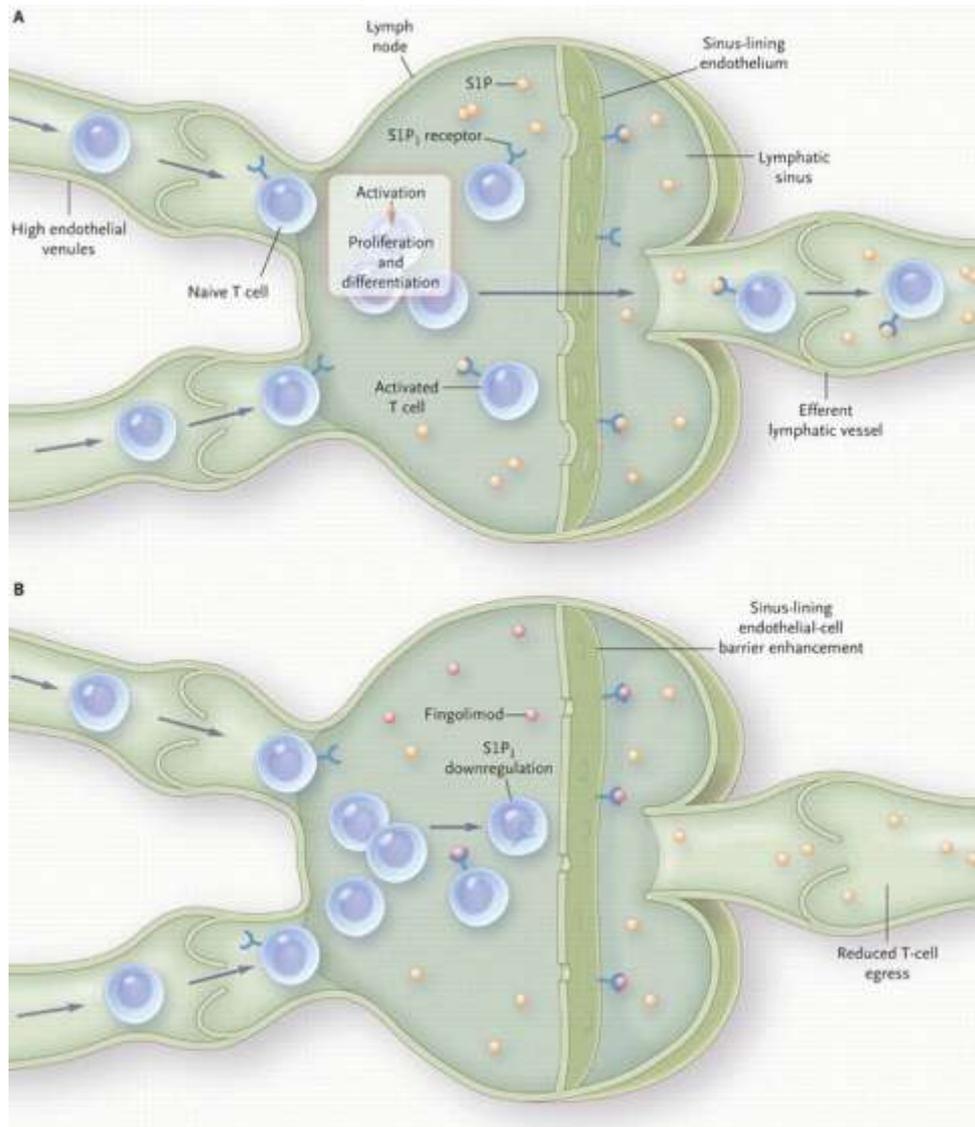


Figure 23 : Mécanisme d'action du Fingolimod (81)

A : Sans Fingolimod, les lymphocytes sortent du ganglion lymphatique et migrent vers le SNC.

B : En présence de Fingolimod, les lymphocytes sont séquestrés dans le ganglion lymphatique et ne peuvent accéder au SNC.

b) Indications (72)

Le GYLENIA® est indiqué dans les mêmes conditions que le TYSABRI®, à savoir : en monothérapie dans les formes rémittentes très actives de SEP, c'est à dire :

- en deuxième intention, en cas de traitement bien conduit sous immunomodulateur qui s'avère inefficace, c'est-à-dire dans le cas où le patient a présenté au moins une poussée dans l'année précédente ET chez qui on détecte au moins neuf lésions hyperintenses en T2 à l'IRM cérébrale ou au moins une lésion rehaussée par le gadolinium.
- en première intention pour les SEP rémittentes sévères et d'évolution rapide caractérisées par au moins deux poussées invalidantes en une année ET au moins une lésion rehaussée par le gadolinium ou une augmentation de la charge lésionnelle en T2 à l'IRM cérébrale par rapport à une IRM antérieure récente.

c) Posologie et voie d'administration

La dose recommandée est d'une gélule de GYLENIA® de 0,5mg par jour, par voie orale, pendant ou en dehors du repas. La première administration ainsi que la réintroduction du traitement après une période d'arrêt doivent se faire en milieu hospitalier, sous surveillance accrue en raison du risque d'effets indésirables cardiovasculaires.

d) Conditions de prescription

C'est un produit soumis à prescription initiale hospitalière semestrielle, puis renouvellement semestriel réservé aux spécialistes en neurologie. (72)

Une surveillance particulière est également nécessaire pendant la durée du traitement.

e) Contre-indications et effets indésirables

Contre-indications :

L'utilisation du Fingolimod est contre-indiquée en cas de :

- hypersensibilité à l'un des constituants
- syndrome d'immunodéficience
- immunodépression, en raison du risque d'infections opportunistes
- infection active aiguë ou chronique
- cancer en cours d'évolution, hormis les cancers cutanés basocellulaires
- insuffisance hépatique sévère
- grossesse, allaitement

- association avec les antiarythmiques de classe I-a (Quinidine, Hydroquinidine, Disopyramide) et de classe III (Amiodarone, Dronédarone, Sotalol) en raison des risques cardiovasculaires. (72)

Son association est également déconseillée avec les médicaments induisant une bradycardie, comme les bêtabloquants, les inhibiteurs calciques bradycardisants (Diltiazem, Verapamil, Ivabradine), la Digoxine, la Pilocarpine et les anticholinestérasiques. (82)

Les vaccins vivants (ROR, fièvre jaune, BCG) sont eux aussi contre-indiqués sous traitement par Fingolimod en raison du risque d'infection. (38)

Effets indésirables : (72)(83)

De nombreux effets indésirables plus ou moins graves peuvent survenir sous Fingolimod.

Tout d'abord, en relation avec son mécanisme d'action, on note une baisse du taux de lymphocytes périphériques, et en conséquence la survenue d'infections telles que des infections des voies aériennes, des infections à HSV (Herpès) et VZV (varicelle, zona) potentiellement graves.

Au niveau biologique, on peut également retrouver une augmentation du taux d'ALAT.

Peuvent également survenir des réactions diverses à type de céphalées, troubles digestifs, dyspnée, des cancers principalement cutanés, ainsi qu'un œdème maculaire avec ou sans symptômes visuels, dans les quatre premiers mois de traitement en général (84) et régressif en un à six mois.

L'effet indésirable le plus notable est la survenue de troubles cardiovasculaires lors de la première administration. Il s'agit surtout d'une bradycardie qui dure en général moins de six heures, mais aussi de blocs auriculo-ventriculaires ou d'une augmentation de la tension artérielle. C'est pourquoi une surveillance est requise lors de la première administration. (72)

f) Recommandations

Un plan de gestion des risques a été mis en place afin d'évaluer le bon usage et la sécurité d'emploi du GILENYA®. Celui-ci comporte diverses recommandations.

Un bilan d'instauration et un suivi rigoureux sont ainsi nécessaires lors d'un traitement par Fingolimod. (72)

Tout d'abord, avant l'instauration du traitement, il est recommandé de réaliser un bilan de l'état immunitaire, une NFS, un bilan hépatique, un test de grossesse qui devra se révéler négatif, et une recherche de tuberculose latente (interrogatoire, IDR et radio du thorax). Une sérologie pour le VZV doit être effectuée, et une vaccination est recommandée chez les patients non immunisés. (38)

En raison des risques d'œdème maculaire, de cancers cutanés, et de problèmes cardiovasculaires :

- un bilan ophtalmologique doit être effectué, particulièrement chez le diabétique ou en cas d'antécédent d'uvéite,
- une surveillance dermatologique régulière est nécessaire,
- un bilan cardiologique est primordial chez les patients ayant des antécédents de pathologies cardiaques.

Durant le traitement, face au risque de lymphopénie et d'infections, le taux de lymphocytes doit être dosé régulièrement. Le traitement devra être interrompu si celui-ci atteint une valeur inférieure à 200/mm³.

Un bilan hépatique doit également être réalisé régulièrement.

De plus, après trois mois de traitement, un examen ophtalmologique doit être effectué, à la recherche d'un probable œdème maculaire.

Dans le cas d'un traitement antérieur par Natalizumab, une période de « wash-out » de trois à six mois (le risque de rechute étant plus faible après trois mois) est recommandée afin d'éliminer le Natalizumab de la circulation générale du patient. (11)

Enfin, une contraception efficace est nécessaire jusque deux mois après l'arrêt du traitement. (38)

Surveillance lors de la première administration :

Concernant le risque cardiovasculaire lors de la première administration, celle-ci doit se faire en milieu hospitalier sous surveillance accrue. Elle devra durer au moins six heures et sera prolongée en cas de problème, durant au moins deux heures, et jusqu'à résolution complète du problème. Pour les patients ayant des antécédents de pathologie cardiaque et/ou sous traitement bradycardisant, l'avis d'un cardiologue est nécessaire, et si le rapport bénéfice risque est jugé favorable alors la surveillance devra être prolongée jusqu'au lendemain.

Dans tous les cas, la surveillance correspond à un monitoring cardiaque durant au moins six heures. Celui-ci comprend : (82)

- un ECG et une mesure de la pression artérielle avant et six heures après la prise du médicament,
- la mesure de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque toutes les heures suivant la prise du médicament.

Si la fréquence artérielle au bout des six heures de surveillance est à sa valeur la plus basse, la surveillance sera prolongée d'au moins deux heures, et jusqu'à élévation de celle-ci.

La surveillance devra également être prolongée en cas de survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire de troisième degré, ou en cas de persistance : d'une fréquence cardiaque inférieure à 45 battements par minute, d'un intervalle QT supérieur ou égal à 500ms, d'un bloc auriculo-ventriculaire. (82)

Cette même surveillance devra être mise en place en cas de réintroduction après une période d'interruption ou lors de l'administration de la deuxième dose pour les patients chez qui un problème de bradyarythmie est survenu lors de la première administration et ayant nécessité un traitement symptomatique et une surveillance prolongée jusqu'au lendemain. (82)

g) Efficacité

L'efficacité du Fingolimod est supérieure à celle des immunomodulateurs de première ligne. En effet, il permet une réduction supplémentaire du taux de poussées allant de 31 à 48% par rapport à ces traitements. (10) Celle-ci reste cependant inférieure à celle du Natalizumab. (11)

Une étude de phase III ayant comparé l'efficacité du Fingolimod à deux doses différentes versus placebo a également montré une réduction de 54 à 60% de la fréquence annualisée des poussées en fonction de la dose par rapport au placebo ainsi qu'une baisse de 30 à 32% du risque de progression du handicap. L'efficacité concernant l'activité à l'imagerie était bonne également. (83)

Enfin, une analyse post-hoc a ensuite démontré que le Fingolimod avait permis une diminution de la progression de l'atrophie cérébrale d'environ 33 à 36% et avait eu un effet significatif sur la progression du score EDSS. (11)

4. Les autres immunosuppresseurs

En cas de contre-indication, d'intolérance ou d'inefficacité des traitements usuels, d'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés. Cependant, cela sera fait hors AMM car ces traitements n'ont pas montré leur efficacité de façon suffisante à obtenir une AMM. Le patient devra alors être informé que le traitement proposé se fera hors du cadre de l'AMM du produit.

a) Le Cyclophosphamide (ENDOXAN®)

Le Cyclophosphamide est un agent alkylant de la famille des moutardes à l'azote généralement utilisé en cancérologie. Il peut également être utilisé dans le traitement des maladies auto-immunes pour son action sur les Lc B et T. En effet, il inhibe les cellules lymphocytaires périphériques et centrales (car il passe la BHE) entraînant une diminution de l'activité Th1 pro-inflammatoire (baisse de production de TNF α) et une augmentation de l'activité Th2 anti-inflammatoire (augmentation de production d'IL-10 et d'IL-4). (85)

Il permet une stabilisation voire une amélioration du score EDSS à un ou deux ans, et diminue l'activité clinique et l'activité à l'IRM chez les patients atteints de SEP progressive (primaire ou secondaire). Il est moins efficace que la Mitoxantrone dans les SEP rémittentes agressives, mais reste une alternative moins toxique. (21)

Cependant, des effets indésirables plus ou moins graves sont possibles, notamment une toxicité vésicale due à la libération d'acroléine ; il doit donc être associé à la prise d'UROMITEXAN®, et il est conseillé au patient de bien s'hydrater. Il peut également causer des troubles digestifs, une alopécie, une aménorrhée, une stérilité, et des effets tératogènes durant la grossesse, une contraception efficace est donc obligatoire. (55) (85) (86)

Trois jours avant chaque cure, il convient de réaliser : une NFS, un dosage de la protéine C réactive, un ionogramme sanguin, un dosage de la créatininémie et un ECBU ; et un contrôle de la NFS doit être effectué à J7 et J14 après administration de l'ENDOXAN®.

Aucun consensus n'existe à ce jour concernant la dose et le rythme d'administration de l'ENDOXAN® dans la SEP. (86)

b) Le Mycophénolate Mofétil (CELLCEPT®)

Le métabolite du Mycophénolate Mofétil, l'acide mycophénolique (MPA) est un inhibiteur sélectif non compétitif réversible de certains enzymes lymphocytaires, ce qui induit l'arrêt de leur prolifération. (87)

Il est utilisé par voie orale, à une dose de 1 à 2g/j, et permettrait une stabilisation du handicap et une diminution du taux de poussées dans les SEP rémittentes, avec une tolérance plutôt bonne (10), avec la survenue possible de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, œsophagite). Mais il existe également un risque d'infections opportunistes (HSV, VZV, CMV), de lymphomes et de tumeurs cutanées malignes. (87)

Une contraception efficace avant et jusque six semaines après l'arrêt du traitement est nécessaire.

c) L'Azathioprine (IMUREL®)

L'Azathioprine est un antimétabolite agissant par le biais de son métabolite le 6-mercaptopurine, qui inhibe la synthèse des acides nucléiques et donc la prolifération des LcT.

Il est le premier traitement de fond à avoir été proposé dans la prise en charge de la SEP, dans les années 60. Il est utilisé à une dose de 2,5mg/kg/j par voie orale. Il aurait une efficacité sur la fréquence des poussées mais aucun effet sur l'évolution du handicap. (61) (88)

d) Le Méthotrexate (LEDERTREXATE®)

Le Méthotrexate est un antimétabolite, inhibiteur de la DHFR (DiHydro Folate Réductase), enzyme nécessaire au métabolisme de l'acide folique, lui-même primordial pour la synthèse des acides nucléiques.

Il est utilisé de façon exceptionnelle dans la SEP, à la dose de 7,5mg/semaine en une prise hebdomadaire, car il aurait un discret effet sur la progression du handicap des membres supérieurs chez les patients atteints de SEP-progressive. (88)

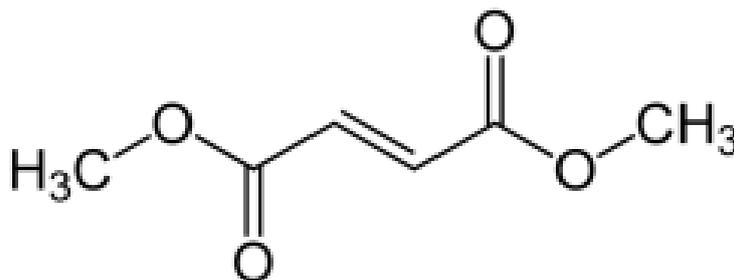
V. Perspectives thérapeutiques

Le but des recherches est l'obtention d'une réponse complète au traitement, c'est-à-dire une absence d'évolutivité de la maladie, à la fois au niveau de l'imagerie, de la fréquence des poussées et du handicap.

Les nouvelles thérapeutiques visent à obtenir une meilleure réponse individuelle tout en offrant une meilleure qualité de vie aux patients en simplifiant la prise en charge, particulièrement grâce aux traitements par voie orale.

A. Les nouvelles thérapeutiques par voie orale

1. BG-12 ou diméthylfumarate (TECFIDERA®)



Le diméthylfumarate est un antifongique connu pour avoir causé de nombreuses allergies de contact, mais il est également connu du monde médical pour avoir des effets thérapeutiques systémiques intéressants, notamment dans le traitement du psoriasis. Son efficacité a également été prouvée dans la SEP. (89)

a) Mécanisme d'action

L'inflammation et le stress oxydatif rencontrés dans la SEP sont responsables de la démyélinisation et de la neurodégénérescence, elles-mêmes responsables du handicap progressif. C'est principalement à la composante oxydative que le diméthylfumarate va s'attaquer.

Le diméthylfumarate lui-même ou son métabolite, interagit avec Keap1 (Kelch like-ECH-associated protein 1), le facteur inhibiteur de Nrf2 (Nuclear factor-like 2). Cette liaison induit un changement dans Keap1 et permet alors l'activation du facteur Nrf2, premier acteur dans la voie antioxydante cellulaire. L'activation de celui-ci va induire l'expression de gènes cytoprotecteurs et antioxydants Nrf2-dépendants tel que NOQ-1 (NADPH quinoléine oxydoréductase). Il empêche ainsi la mort cellulaire due au stress oxydatif. (90)

Il a également un rôle dans la réponse immunitaire. En effet, en interagissant avec le glutathion, il induit une diminution du facteur NFκB (nuclear factor-kappa B), et par conséquent des voies inflammatoires qui en dépendent (89). De plus, il inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires, et modifie la différenciation des cellules dendritiques. (91)

b) Etudes

L'étude DEFINE a comparé l'effet du BG-12 dans le traitement de la SEP rémittente à des doses de 240mg par voie orale deux ou trois fois par jour versus placebo.

Celle-ci a démontré qu'après deux ans de traitement le nombre de patients ayants présentés au moins une poussée était diminué de 50% et que le taux annualisé de poussées était diminué de 48 à 53%. Le risque de progression confirmé du handicap à trois mois était également fortement abaissé (moins 34 à 38%). Concernant l'activité inflammatoire à l'imagerie, elle est très fortement diminuée, avec une baisse de 88 à 90% de lésions rehaussées par le gadolinium et une baisse de 74 à 85% pour les nouvelles lésions en T2. (92) Enfin, une réduction de l'atrophie cérébrale de l'ordre de 17 à 30% a également été constatée. (10)

Il semble que le BG-12 soit efficace aussi bien chez les patients présentant des formes peu actives que chez les patients chez qui les poussées étaient fréquentes avant l'instauration du traitement. (10)

Cette efficacité est obtenue rapidement, dès le troisième mois de traitement. (11)

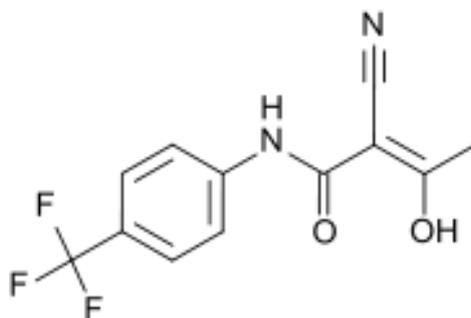
La tolérance est bonne elle aussi, avec apparition possible de flush, d'un prurit, de troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales), mais la formulation gastro-résistante diminue ces effets, de petites infections mais pas d'infection opportuniste, d'une baisse du taux de lymphocytes qui reste cependant dans les normes et d'une augmentation du taux des transaminases. (91)

L'étude CONFIRM a quant à elle montré que le BG-12 aurait une efficacité supérieure aux immunomodulateurs injectables. (10)

En plus d'un profil bénéfice risque intéressant, il pourrait alors être une alternative de première intention chez les patients atteints de SEP-rémittente, ainsi que pour les traitements précoces (CIS).

En mars 2013, l'EMA a recommandé son utilisation dans la SEP. Il devrait être disponible en France au cours de l'année 2014.

2. Le Teriflunomide (AUBAGIO®) (92) (11)



Le Teriflunomide est un métabolite du Leflunomide (ARAVA®), traitement utilisé dans la polyarthrite rhumatoïde. C'est un immunomodulateur qui agit sur l'inflammation en inhibant la prolifération des LcT et LcB, et en induisant la production de cytokines Th2 anti-inflammatoires.

L'étude de phase III TEMSO a comparé l'efficacité de doses de 7 et 14mg par jour de Teriflunomide versus placebo. Après deux ans de traitement, le Teriflunomide a permis une baisse de 31% du taux annualisé de poussées, une diminution de l'activité inflammatoire à l'IRM avec un nombre de lésions rehaussées par le gadolinium abaissé de 48 à 69%, ainsi qu'une diminution du risque de progression du handicap à trois mois de 24 à 30% selon la dose.

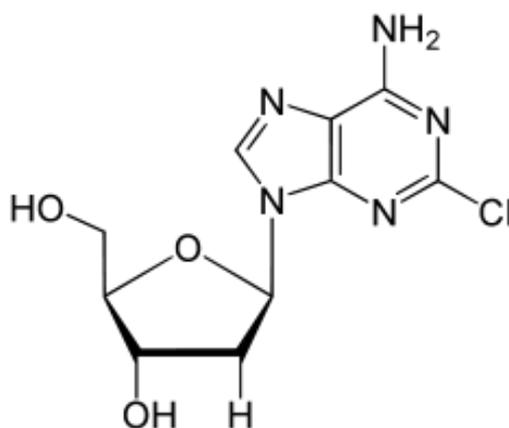
L'étude TOPIC ayant comparé des doses de 7 et 14mg de Tériflunomide par jour versus placebo a récemment montré : (93)

- une diminution de 35% du risque de rechute clinique ou de nouvelles lésions à l'IRM, pour la dose de 14mg/j versus placebo, à deux ans.
- une augmentation du volume total des lésions à l'IRM plus faible avec le Tériflunomide en comparaison aux patients sous placebo (5% Vs 28%).
- une baisse de 59% des lésions actives rehaussées par le gadolinium par rapport au placebo.
- une diminution de 43% du risque de développer une SEP cliniquement définies avec la dose de 14mg de Teriflunomide par rapport au placebo, chez les patients ayant présenté un CIS.

La tolérance est également bonne avec uniquement quelques troubles gastro-intestinaux et une augmentation transitoire et réversible des taux d'enzymes hépatiques.

Il a récemment reçu une AMM européenne, dans la SEP-RR de l'adulte à la dose de un comprimé de 14mg par jour, et sa prescription est réservée aux neurologues.

3. La Cladribine

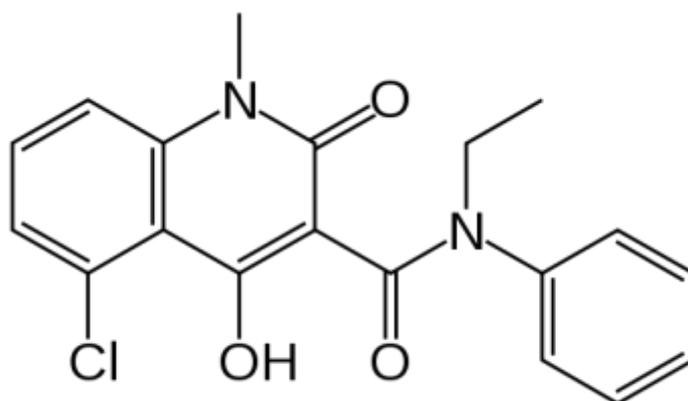


La Cladribine est un immunosuppresseur, utilisé dans le traitement des leucémies à tricholeucocytes sous le nom de LITAK®. Il bloque la synthèse d'ADN, en ciblant les LcT et LcB, induisant ainsi un effet lymphotoxique. (80) Il aurait également une action sur les monocytes et certaines cytokines pro-inflammatoires. (94)

L'étude de phase III CLARITY a comparé les effets de la Cladribine administrée sous forme de cures brèves annuelles versus placebo. Celle-ci a démontré son efficacité sur les poussées, avec une diminution du taux de poussées de 55 à 58% en fonction de la dose. Il a également permis une diminution du risque de progression du handicap de l'ordre de 31 à 33%, et à l'IRM un nombre de lésions T2 et de lésions rehaussées au gadolinium diminué de 75 à 85%. (83)

Les effets indésirables étaient dus au mécanisme d'action, à savoir une lymphopénie plus ou moins durable et en conséquence un risque de zona et de cancers. (83)

4. Le Laquinimod (92)



Le Laquinimod est un immunomodulateur qui induit la production de cytokines anti-inflammatoires Th2 et Th3. Son mécanisme n'est pas encore entièrement élucidé, et il pourrait également affecter les réactions liées au VLA-4 et induire une diminution de l'infiltration des leucocytes dans le SNC, diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires, induire l'apoptose des cellules immunocompétentes, ou encore altérer la voie NFκB. (95)

Une étude de phase III (ALLEGRO) a comparé les effets de l'administration de 0,6mg par jour de Laquinimod par voie orale durant deux ans, versus placebo. Elle a permis de mettre en évidence l'efficacité du Laquinimod sur :

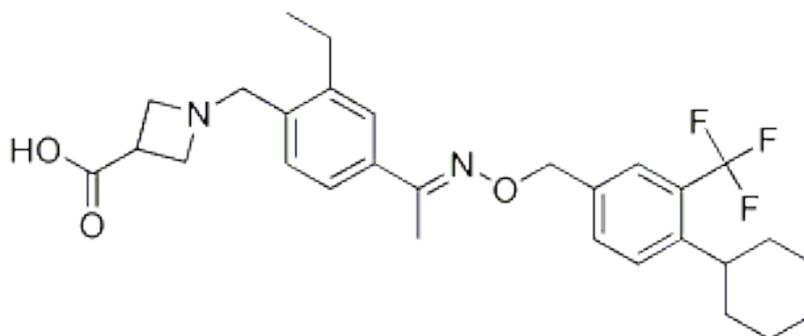
- le taux annualisé de poussées, qui était diminué de 23%
- l'activité inflammatoire à l'imagerie avec une baisse de 37% du nombre de lésions rehaussées par le gadolinium, et de 30% pour les nouvelles lésions en T2
- l'atrophie cérébrale, diminuée de 33%

- le risque de progression du handicap à trois mois, qui était diminué de 36%.

La tolérance était excellente avec uniquement une augmentation transitoire et réversible des taux d'enzymes hépatiques.

Son utilisation pourrait être intéressante avec les immunomodulateurs injectables de première ligne (IFN β et Acétate de glatiramère), car il semblerait que le Laquinimod potentialise leur effet. (10)

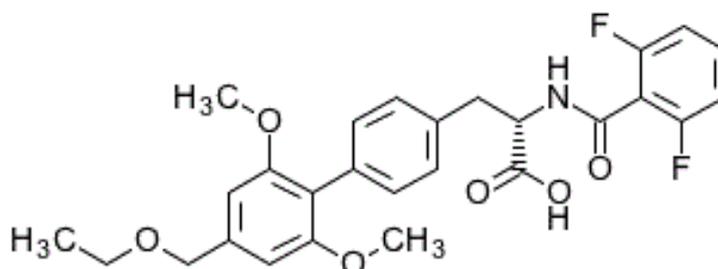
5. Le Siponimod (BAF312) (10)



C'est une molécule proche du Fingolimod. Des études de phases I et II ont montré une réduction du taux de poussées de l'ordre de 60 à 80% en fonction des doses utilisées, ainsi qu'une diminution de 80% du nombre de nouvelles lésions à l'imagerie, avec des effets secondaires bénins dont des bradycardies. La dose présentant le meilleur rapport bénéfice risque semble être de 2mg par jour.

6. Le Finategrast (96) (97)

Un second inhibiteur de VLA-4 est en cours de développement : le Finategrast.



C'est une petite molécule antagoniste des alpha-4-intégrines, biodisponible per os.

Ce médicament présente deux avantages par rapport au Natalizumab. Le premier est sa demi-vie beaucoup plus courte (2,5 à 4,5h contre 11 jours pour le Natalizumab), qui permet une élimination plus rapide et un retour normal au trafic des Lc dans le SNC plus rapide, donc un risque beaucoup plus faible de LEMP et une meilleure sécurité d'emploi ; il pourrait alors être proposé aux patients nécessitant un traitement par Natalizumab mais ayant contracté une LEMP. Le second est son utilisation par voie orale qui pourrait permettre une meilleure adhésion au traitement. Sa tolérance est bonne, avec quelques infections des voies urinaires, des vomissements, l'apparition possible d'un rash cutané, ainsi qu'une augmentation des taux de transaminases.

La posologie efficace est de 900mg par jour pour les femmes et 1200mg par jour pour les hommes. A ces doses, il permet une baisse de l'activité de la maladie à l'IRM (diminution de 49% du nombre de nouvelles lésions rehaussées par le gadolinium). De plus, le taux de rechute semble plus faible en comparaison à un placebo.

Son activité semble être équivalente aux immunomodulateurs injectables, mais inférieure à celle du Natalizumab.

B. Les nouvelles thérapeutiques par voie injectable : les anticorps monoclonaux

L'avantage des anticorps monoclonaux est d'avoir une action ciblée et ainsi d'être plus efficaces. Ces thérapeutiques prennent donc de plus en plus de place dans la prise en charge des maladies auto-immunes. Cependant, le risque infectieux et le risque tumoral sont importants, impliquant un suivi rigoureux à long terme. (98)

1. L'Alemtuzumab

L'Alemtuzumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la glycoprotéine CD52 située à la surface de nombreux types cellulaires (LcB, LcT, cellules NK, cellules dendritiques, monocytes, macrophages et granulocytes hormis les polynucléaires neutrophiles). (92) Il est actuellement utilisé dans le cadre d'ATU nominatives dans le traitement de certaines leucémies.

Après fixation sur le CD52, il induit une cytotoxicité dépendante des anticorps, il active le complément et induit l'apoptose des cellules cibles. Tout cela est responsable d'une déplétion lymphocytaire massive et prolongée. (98)

De plus, il semble avoir des effets immunomodulateurs en favorisant les LcT régulateurs et Th2 anti-inflammatoires. (10)

Il pourrait également induire la réparation des tissus endommagés, si le traitement est débuté suffisamment tôt. (99)

Il est administré par voie parentérale à la dose de 12mg/j pendant cinq jours la première année, et pendant trois jours les deuxième et troisième années. (76)

Une étude de phase II a montré sa supériorité par rapport à l'IFN β -1a (REBIF®) en SC concernant la progression du handicap et les marqueurs d'activité à l'imagerie dans les SEP rémittentes.

Une étude menée chez des patients atteints de SEP rémittente naïfs de tout traitement a démontré une meilleure efficacité de l'Alemtuzumab par rapport au REBIF® sur la fréquence des poussées (diminuées de 55%), l'effet sur la progression du handicap à six mois étant quant à lui identique.

Enfin, chez des patients présentant une SEP rémittente active malgré un traitement, l'efficacité de l'Alemtuzumab a été démontrée comme supérieure à celle du REBIF® à la fois sur la fréquence des poussées (diminuées de 49%) et sur la progression du handicap. (92)

Les résultats sont donc encourageants, malgré la survenue de certaines complications. En effet, quelques réactions peuvent survenir lors de l'injection, tels que des céphalées, des nausées, une hyperthermie et un rash cutané. (92) Afin de prévenir l'apparition de réactions cutanées, une prémédication par corticoïdes en IV sur trente minutes avant l'administration du produit est recommandée.

Malgré une lymphopénie profonde, les infections (respiratoires, urinaires, HSV, etc...) sont rares. (98) Par contre, des effets indésirables plus graves peuvent survenir comme la maladie de Goodpasture, un purpura thrombopénique, et une thyroïdite auto-immune. (61)

La prudence est donc de mise avec cette molécule.

2. Le Daclizumab HYP

Le Daclizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la sous-unité alpha du récepteur à l'IL-2 (ou CD25) présent sur de nombreux types cellulaires (LcT, cellules NK, cellules dendritiques, macrophages, oligodendrocytes). Il inhibe l'activation des lymphocytes. (92)

Il cible les cellules immunitaires activées et n'induit donc pas de baisse généralisée des cellules immunitaires. (66)

Une étude de phase III menée chez des patients atteints de SEP rémittente a démontré l'efficacité du Daclizumab sur la diminution du taux annualisé de poussées (de l'ordre de 50 à 54%), du nombre de marqueurs de l'activité à l'imagerie (lésions rehaussées par le gadolinium diminuées de 80%) et sur la diminution de la progression du handicap à trois mois (diminuée d'environ 50%). (10) Dans le cas de SEP rémittentes très actives, son utilisation apporte un bénéfice sur l'activité inflammatoire à l'IRM mais également clinique et biologique. (92)

Quant à la tolérance, elle est excellente avec uniquement des réactions au point d'injection, quelques infections et une augmentation des enzymes hépatiques.

3. Le Rituximab (MABTHERA®)

Le Rituximab est un anticorps chimérique murin humanisé ayant pour cible la molécule CD20 présente à la surface des LcB matures. Il est habituellement utilisé dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens, des leucémies lymphoïdes chroniques et de la polyarthrite rhumatoïde.

Il induit une déplétion lymphocytaire par plusieurs mécanismes possibles : la cytotoxicité dépendante du complément (par la liaison d'un fragment de l'anticorps avec le fragment C1q du complément), la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, et en provoquant l'apoptose des LcB. (55)

Une étude de phase II (HERMES) a permis de mettre en évidence des effets sur l'activité inflammatoire à l'IRM et des effets moindres sur la fréquence des poussées. (92)

Lors des premières injections des réactions à type de malaise, fièvre, frissons, céphalées, nausées, vomissements et hypotension peuvent survenir. L'injection doit donc se faire lentement, sous surveillance et après une prémédication par corticoïdes, Paracétamol et antihistaminique afin d'éviter la survenue de tels effets.

Des troubles cardiaques et des problèmes respiratoires (toux, dyspnée, bronchospasme) sont également possibles, ainsi qu'une cytopénie transitoire retardée, toutefois le risque infectieux semble faible. (55)

Des cas de LEMP ont également été rapportés, mais aucun lors de son utilisation dans le traitement de la SEP. (92)

4. L'Ofatumumab

L'Ofatumumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé dont la cible est la molécule CD20 présente à la surface des LcB, agissant sur un site différent de celui du Rituximab.

Une étude de phase II a étudié l'effet de cette molécule chez des patients atteints de SEP rémittente. Il en ressort que l'administration de plusieurs doses d'Ofatumumab permet une diminution de l'activité inflammatoire à l'imagerie. (92)

5. L'Ocrelizumab

L'Ocrelizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre la molécule CD20 des LcB. Son site d'action est différent de ceux du Rituximab et de l'Ofatumumab.

Une étude de phase II a comparé l'efficacité de l'Ocrelizumab à des doses de deux fois 300mg et deux fois 1000mg en deux injections IV tous les six mois, versus placebo. Celle-ci démontre une importante efficacité de l'Ocrelizumab à la fois sur la clinique et sur l'imagerie. En effet, on constate une baisse du nombre de nouvelles lésions rehaussées par le gadolinium de 89 à 96% selon la dose, ainsi qu'une diminution du taux annualisé de poussées de plus de 60%. (92)

A deux ans, les résultats à l'IRM se sont maintenus, et 80% des patients étaient indemnes de toute poussée. De plus, la tolérance est bonne, et aucun effet indésirable grave n'est survenu à ce jour. (10)

C. Neuroprotection et remyélinisation

1. Remyélinisation

Une remyélinisation spontanée mais incomplète existe dans la physiopathologie de la SEP. Les traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs montrant certaines limites, la recherche s'oriente donc également vers la recherche de stratégies de réparation de la myéline.

La remyélinisation permettrait de rétablir une conduction nerveuse suffisante, de protéger l'axone et ainsi de prévenir la dégénérescence axonale. (88) (100)

Deux voies sont possibles pour cette réparation : la voie endogène, basée sur l'amplification des capacités de réparation spontanée de la myéline ; et la voie exogène, reposant sur la greffe de cellules souches. (61)

La voie endogène :

Elle consiste à stimuler ou inhiber certains facteurs, par exemple stimuler des facteurs de croissance agissant sur la prolifération, la maturation ou la survie des cellules myélinisantes. (88) (100)

Des recherches se portent également sur l'utilisation d'anticorps dirigés contre les molécules inhibitrices de la repousse axonale (Nogo) ou contre les molécules inhibant la différenciation des précurseurs oligodendrocytaires (LINGO-1). (21)

D'autres travaux sont en cours concernant des molécules d'adhésion telles que PSA-CAM (Polysialic Acid-Neural Cell Adhesion Molecule) ainsi que les sémaphorines, ayant un rôle dans le guidage des précurseurs oligodendrocytaires. (101)

La voie exogène :

Des cellules souches orientées vers la voie neuronale sont injectées au patient, celles-ci pourraient induire un phénomène de remyélinisation. La greffe de cellules souches hématopoïétiques permet quant à elle, après élimination des Lc autoréactifs par chimiothérapie, de réinitialiser le système immunitaire. (100)

De plus, le récepteur nucléaire aux rétinoïdes RXR présent au niveau des lésions de SEP, s'il est activé par l'acide 9-cis rétinoïque, pourrait stimuler la régénération de la myéline ; sachant que les rétinoïdes sont impliqués notamment dans la prolifération et la différenciation de nombreux types cellulaires. (7)

Enfin, une autre molécule, l'Olesoxime semble prometteuse dans la stratégie de réparation de la myéline. En effet, elle transformerait les précurseurs oligodendrocytaires en oligodendrocytes myélinisants. Cette activité est dose-dépendante.

Elle aurait également des propriétés neuroprotectrices. (102) (103)

2. Neuroprotection

L'atteinte neuronale est à l'origine du handicap et de sa progression, il semble donc important de développer des traitements à visée neuroprotectrice.

Tout d'abord, concernant les traitements déjà utilisés dans la SEP, les IFN β et l'Acétate de glatiramère auraient des effets neuroprotecteurs en induisant la libération de facteurs neurotrophiques par les lymphocytes. Cependant cela reste incertain sur le plan clinique. (61)

Une autre piste concerne les modulateurs des canaux ioniques. Ainsi, l'Amiloride (MODAMIDE®), un diurétique d'épargne potassique pourrait avoir un effet neuroprotecteur. En effet, en bloquant les canaux AS1C1 (Acid-Sensing Ion Channels), il diminue l'accumulation délétère des ions Na⁺ et Ca²⁺ dans les tissus nerveux, accumulation qui contribuerait à la dégénérescence axonale. Des résultats prometteurs ont déjà été obtenus, après 18 mois de traitement. En effet, on observe à l'IRM une diminution significative de la progression de l'atrophie corticale en plus d'une diminution de la progression du score EDSS. Ces résultats restent cependant à confirmer par des études complémentaires. (11)

D'autres molécules bloquant les canaux Na⁺ ont également été étudiées, comme la Lamotrigine (LAMICTAL®), pour laquelle les résultats sont malheureusement peu concluants (88) ; les statines et la Minocycline font quant à eux l'objet d'études. (61)

Des recherches sont également effectuées concernant des produits agissant sur les mitochondries, comme par exemple l'Olesoxime qui a prouvé son effet neuroprotecteur, mais également concernant le métabolisme du glutamate, potentiellement neurotoxique. C'est notamment le cas du Riluzole (RILUTEK®) un traitement de la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) qui interfère avec l'utilisation du glutamate. Enfin, un inhibiteur de phosphodiesterases, l'ibudilast pourrait également avoir un effet neuroprotecteur. En effet, comme l'Amiloride, il a montré qu'il permettait une diminution significative de la progression de l'atrophie corticale à l'IRM.

L'Amiloride, le Riluzole et l'ibudilast sont actuellement testés dans une étude clinique de phase 2 en Grande-Bretagne. (104)

VI. Stratégie thérapeutique

Le choix du traitement se fait de façon individuel, en fonction de la forme de SEP et du rapport bénéfice risque des différents traitements.

A. Après un syndrome clinique isolé (CIS) (65) (105)

En général, un traitement est mis en place après au moins deux poussées dans les deux ou trois années précédentes. (65) Cependant, il est possible de traiter certains patients après un premier événement démyélinisant. La mise en place d'un traitement précoce est recommandé chez ces patients si l'évènement a été suffisamment sévère pour nécessiter un traitement par corticoïdes en IV, si les

diagnostics différentiels ont été exclus et s'ils présentent un haut risque de développer une SEP cliniquement définie, caractérisé par : la présence d'au moins neuf lésions encéphaliques à l'IRM au moment du CIS et au moins une lésion rehaussée par le gadolinium lors d'une IRM réalisée trois mois plus tard.

En effet, le traitement précoce permettrait de diminuer le risque de conversion en SEP cliniquement définie de l'ordre de 25 à 43% environ. (45)

Tableau 5 : Taux de conversion en SEP cliniquement définie dans des études cliniques de phase III, chez des patients traités par immunomodulateur après un CIS.

Traitement	Durée	Résultats placebo	Résultats molécules actives	Réduction relative du taux de réduction par rapport au placebo	p
AVONEX®	3 ans	50%	35%	30.0%	0.002
REBIF®	2 ans	44.8%	33.8%	24.6%	0.047
BETAFERON®	2 ans	45%	28%	41.4%	< 0.0001
COPAXONE®	3 ans	42.9%	24.7%	42.5%	< 0.0001

B. Prise en charge de la SEP récurrente-rémittente (65) (106)

Le principe du traitement de la SEP repose sur l'escalade thérapeutique. En première intention, un immunomodulateur sera prescrit au patient, et le choix se fera avec celui-ci, en fonction des modalités d'administration et de la tolérance. Si le traitement est efficace, c'est-à-dire qu'il n'y a eu ni nouvelle poussée ni aggravation du handicap, et est bien toléré, alors il sera continué ; dans le cas contraire il devra être modifié.

En cas de réponse partielle, c'est-à-dire s'il y a eu une poussée invalidante au cours des douze derniers mois sous traitement immunomodulateur pris depuis au moins un an, il faudra tenir compte notamment de l'imagerie et de l'intervalle entre les poussées :

- s'il n'y a ni modification du score EDSS, ni augmentation de la charge lésionnelle, ni prise de contraste à l'IRM, en plus d'un délai assez important depuis la poussée précédente, soit le traitement peut être continué, soit un changement d'immunomodulateur peut être décidé. Les patients sous IFN β passeront sous COPAXONE® et inversement.
- s'il y a évolution des résultats d'imagerie, avec ou sans modification du score EDSS, mais que les critères nécessaires pour bénéficier d'un traitement par Natalizumab ne sont pas respectés, un changement de classe d'IMM comme précédemment sera effectué.
- enfin, si les critères d'AMM du Natalizumab sont respectés (prise de contraste ou présence de neuf lésions hyperintenses en T2), celui-ci pourra être prescrit.

En cas de non réponse, c'est-à-dire chez les patients ayant présentés au moins deux poussées sur les douze derniers mois, un traitement par immunosuppresseur (Mitoxantrone, Natalizumab ou Fingolimod) devra être mis en place.

Enfin, si de tels traitements sont encore inefficaces, une transplantation de moelle-osseuse pourra être envisagée.

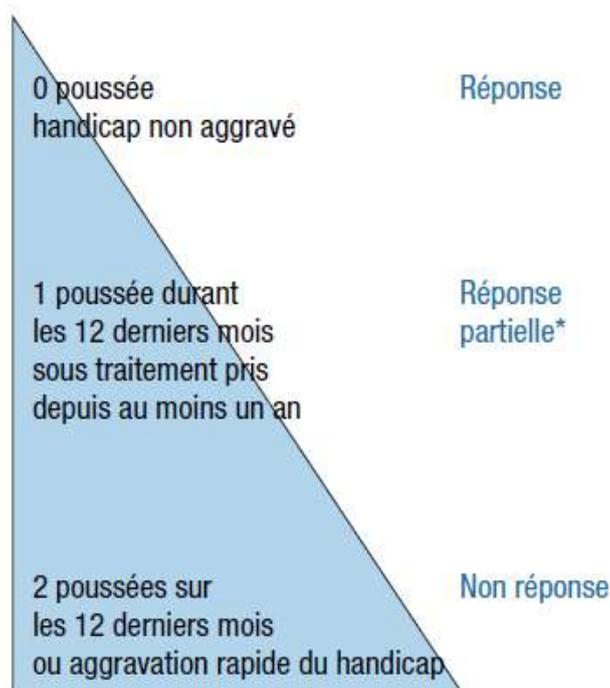


Figure 24 : Principales situations rencontrées sous traitement de fond (65)

Dans le cas de formes très agressives d'emblée, avec :

- un intervalle court entre les deux premières poussées, laissant des séquelles
- une charge lésionnelle importante d'emblée
- persistance de la prise de contraste à l'IRM, donc une inflammation persistante,

le principe du traitement reposera sur l'induction, afin de contrôler rapidement l'inflammation et donc de limiter l'atteinte axonale, et de contrôler de façon durable le dysfonctionnement immunitaire. (106) Le traitement débutera par l'utilisation d'un immunosuppresseur, en respectant les critères stricts d'AMM ; puis on passera à l'utilisation d'un immunomodulateur. Par exemple, six mois de traitement par la Mitoxantrone selon le protocole standard, suivi d'un relai par IFN β -1b. Cependant, ce schéma de traitement par induction reste relativement peu utilisé.

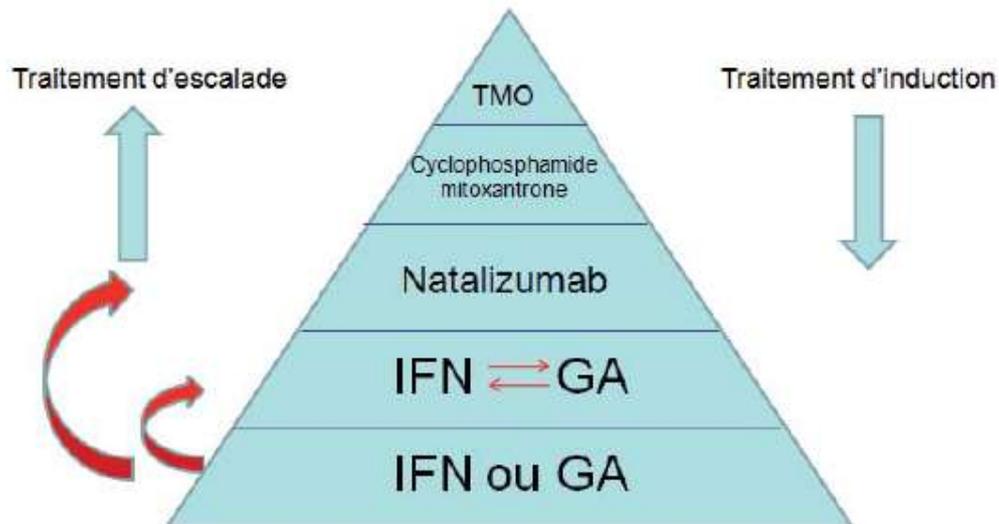


Figure 25 : Stratégies thérapeutiques dans la SEP-rémittente

(IFN : Interféron bêta, GA : Acétate de glatiramère ; TMO : Transplantation de moelle-osseuse) (106)

C. Prise en charge de la SEP secondairement progressive (65)

Le traitement des formes secondairement progressives repose principalement sur les traitements symptomatiques. (105)

Cependant, chez les patients ayant présentés au moins une poussée surajoutée dans les deux dernières années, un traitement par IFN β -1b peut être mis en place ou continué. Une réévaluation régulière sera ensuite nécessaire : en l'absence de poussée, ce traitement sera interrompu. (105)

Concernant les patients jeunes, ayant une SEP secondairement progressive récente, un traitement hors AMM par Cyclophosphamide peut être envisagé en vue d'une stabilisation de la pathologie, au cas par cas, après information du patient.

D. Prise en charge de la SEP progressive primaire (65)

L'abstention thérapeutique est de mise dans les formes progressives primaires en raison de l'absence de résultats concluants avec les traitements connus à ce jour. Seuls des traitements symptomatiques seront mis en place. (105)

E. Grossesse et SEP (56)

Pour les patientes atteintes de SEP, la grossesse est une période favorable qui induit une diminution de la fréquence des poussées. De plus, les différents traitements sont tous contre-indiqués durant la grossesse. Afin d'éviter aux patientes ayant un désir de grossesse d'être sans traitement pendant plusieurs mois, les traitements par immunomodulateurs injectables peuvent être continués jusqu'à confirmation de la grossesse. (58) Cependant, les traitements immunosuppresseurs doivent quant à eux être stoppés obligatoirement dans les trois à six mois avant la conception en raison d'un risque de malformation ou d'avortement spontané plus élevé.

Chez un tiers des femmes, le risque d'apparition de nouvelles poussées réaugmente dans la période du post-partum. Afin de prévenir leur survenue, trois stratégies thérapeutiques sont envisageables :

- l'administration d'immunoglobulines en IV par cures de cinq jours à la dose de 0.4g/kg/j, puis des cures espacées sur trois mois.
- une cure mensuelle de 1g de Méthylprednisolone en IV durant les six premiers mois du post-partum.
- l'utilisation d'hormones sexuelles (association d'un dérivé de progestérone et d'œstradiol) afin de maintenir le statut hormonal protecteur durant le post-partum.

F. Place des nouveaux traitements dans la stratégie thérapeutique (107)

Les traitements actuellement en cours d'évaluation ou d'enregistrement vont venir modifier les schémas thérapeutiques actuels. Cependant, leur toxicité à moyen et long terme n'est pas encore connue, il ne sera donc pas possible de définir immédiatement leur place dans la prise en charge de la SEP durant les premiers temps d'utilisation. Un temps d'adaptation sera nécessaire afin de déterminer s'ils doivent être utilisés en première ou deuxième intention, pour quelle durée, avec ou sans temps de latence entre deux traitements, etc...

Concernant les nouveaux traitements par voie orale prochainement commercialisés (Dimethylfumarate, Teriflunomide), le choix du traitement se fera en fonction du statut du patient vis-à-vis des traitements préexistants : patient naïf de tout traitement, patient ayant reçu ou recevant actuellement un traitement par immunomodulateur injectable, patient sous immunosuppresseur.

Patients sous immunomodulateur :

Pour les patients sous immunomodulateur, si le traitement est efficace, celui-ci devra être poursuivi, sans céder à la pression des patients qui souhaiteraient un traitement par voie orale, car leurs effets à long terme sont insuffisamment connus et pourraient être potentiellement graves.

Si une intolérance ou un manque d'efficacité est constaté mais que l'utilisation des traitements de deuxième ligne (Natalizumab, Fingolimod, Mitoxantrone) n'est pas justifiée, les nouveaux traitements par voie orale pourraient être utilisés.

En cas d'échec du traitement, si ces nouveaux médicaments obtiennent une AMM proche de celles du Fingolimod et du Natalizumab, l'utilisation des traitements actuels pour lesquels il y a plus de recul sera privilégiée et pourra éventuellement être remplacée par les nouveaux traitements en fonction de la tolérance et des antécédents du patient.

Patients naïfs de tout traitement :

Pour les patients naïfs de tout traitement, il pourrait être intéressant d'utiliser les nouveaux traitements par voie orale, si ceux-ci obtiennent une AMM de première intention.

Patients sous immunosuppresseur :

Pour les patients sous traitement immunosuppresseur : s'il s'agit de patients séropositifs pour le virus JC ayant reçu un traitement par Natalizumab, l'utilisation des nouveaux traitements par voie orale pourrait être envisagée, car ceux-ci ont démontré une efficacité plus importante que les immunomodulateurs injectables.

Leur utilisation pourrait également être utile :

- chez les patients présentant une intolérance au Fingolimod
- en relai d'un traitement par Mitoxantrone à la place des immunomodulateurs

- à la place des autres traitements n'ayant pas d'AMM dans la prise en charge de la SEP (Azathioprine, Méthotrexate, Mycophénolate Mofétil).

Ces nouveaux traitements pourront donc représenter une option thérapeutique intéressante dans de nombreux cas.

VII. Traitements symptomatiques

Ces traitements vont avoir essentiellement pour but d'apporter un meilleur confort de vie aux patients, en diminuant l'impact des divers troubles auxquels les patients peuvent être confrontés. Certains symptômes peuvent être liés entre eux, par exemple, la constipation peut engendrer une rétention urinaire, par la suite responsable d'une infection urinaire, qui augmentera la spasticité ; il est donc important de traiter les uns pour ainsi améliorer les autres ou éviter certaines complications.

A. Les traitements symptomatiques usuels

1. Déficits et qualité de vie

Les déficits et l'amélioration de la qualité de vie seront pris en charge par diverses méthodes de rééducation, telles que des séances de kinésithérapie pluri-hebdomadaires, des séances de balnéothérapie en centre de rééducation, une prise en charge par un ergothérapeute, notamment pour adapter l'habitat du patient à son handicap, etc...

Ces aides doivent être adaptées à chaque patient.

2. Spasticité

La spasticité peut être améliorée par la prise d'un myorelaxant, tels que le Baclofène (LIORESAL®), ou le Dantrolène (DANTRIUM®). Leur introduction doit être progressive afin d'éviter une baisse de tonus trop importante. Dans les cas de spasticité sévère, il est possible de réaliser de façon régulière des injections de toxine botulique A, dont l'effet perdure environ 12 à 16 semaines, et qui seront effectuées par un spécialiste. (3) (23)

Un produit dérivé du cannabis à visée anti spastique, sous forme de spray, le SATIVEX®, a reçu son AMM le 8 janvier 2014 avec pour indication le soulagement des contractures sévères résistantes aux autres traitements et devrait être mis sur le

marché d'ici le début de l'année 2015. Le traitement devra être initié par un neurologue et un rééducateur hospitalier.

3. Troubles vésico-sphinctériens et sexuels

Les troubles mictionnels peuvent être du type impériosités, qui pourront être traitées par des anticholinergiques tels que l'Oxybutynine (DITROPAN®), la Tolterodine (DETRUSITOL®), ou le Trospium (CERIS®).

Les troubles du type rétention urinaire seront quant à eux traités par des alpha1-bloquants tels que l'Alfuzosine (XATRAL®), la Doxazosine (ZOXAN®) ou si nécessaire par la mise en œuvre de sondages intermittents (auto ou hétéro sondage). En cas de sondages intermittents, un traitement préventif par antibiothérapie pourra être mis en place chez les patients souffrant d'infections urinaires récurrentes, alternant deux antibiotiques selon le schéma thérapeutique suivant : antibiotique 1 à J7 et J14, antibiotique 2 à J21 et J28, durant au moins six mois. (108)

Concernant la constipation, différentes thérapeutiques sont possibles : les laxatifs de lest du type mucilages, les laxatifs osmotiques type Lactulose, les laxatifs par voie rectale (suppositoires à la glycérine, NORMACOL®, ...). La constipation étant souvent chronique, les laxatifs stimulants seront donc à éviter.

Les troubles sexuels pourront être pris en charge par une aide psychologique et sexologique, auxquelles pourront être associées l'utilisation de gel lubrifiant chez la femme et, chez l'homme l'utilisation d'inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 tels que le sildénafil (VIAGRA®), le tadalafil (CIALIS®) ou encore le vardénafil (LEVITRA®), voire dans certains cas par l'injection intracaverneuse de prostaglandine E1 (ou Alprostadil : CAVERJECT®, EDEX®). (3) (23)

4. Troubles thymiques et cognitifs

En cas de troubles à type d'anxiété, des benzodiazépines pourront être prescrites : Lorazepam (TEMESTA®), Bromazepam (LEXOMIL®), Alprazolam (XANAX®), ...

La prise en charge de la dépression pourra faire appel aux antidépresseurs imipraminiques (Amytriptyline (LAROXYL®), Clomipranine (ANAFRANIL®)). Cependant, les patients présentant en général déjà des troubles sphinctériens qui pourraient alors être exacerbés, on utilisera donc plus souvent les ISRS (Paroxétine (DEROXAT®), Fluoxétine (PROZAC®)). Pourra également être proposée une

psychothérapie de soutien ainsi que la participation à des réunions de groupe de soutien organisées par des associations de malades. (3) (23)

5. Douleurs

Les douleurs neuropathiques et manifestations paroxystiques du type névralgie du Trijumeau, signe de Lhermitte, crises toniques ainsi que les dysesthésies seront traitées par des antiépileptiques dont la Gabapentine (NEURONTIN®), la Carbamazépine (TEGRETOL®) ou encore le Clonazepam (RIVOTRIL®).

Quant aux douleurs continues, elles pourront également être traitées par la Gabapentine, mais aussi par le Tramadol en forme à libération prolongée (TOPALGIC LP®) ou encore par certains antidépresseurs imipraminiques comme l'Amitriptyline (LAROXYL®) ou la Clomipramine (ANAFRANIL®). (3) (23)

6. Fatigue (28)

La fatigue est l'un des symptômes les plus gênants, elle doit donc impérativement être prise en charge.

Avant tout, il est important de rechercher et corriger les facteurs contribuant à cette fatigue, dont la dépression, l'anxiété, les troubles du sommeil, la consommation de médicaments sédatifs, la douleur, etc... Suite à cela, la prise en charge reposera sur une approche rééducative du patient. Celle-ci se divise en 2 phases :

- apprentissage de techniques d'optimisation de l'énergie, avec des phases de travail et des phases de repos,
- exercice physique, encadré par un professionnel de médecine physique et réadaptation ; bon pour l'humeur et le reconditionnement à l'effort.

Concernant le traitement médicamenteux, il est surtout composé de l'Amantadine (MANTADIX®), ou d'ISRS, particulièrement si des troubles dépressifs y sont associés.

7. La médecine non conventionnelle (109)

De nombreux patients atteints de SEP font appel à différents types de médecine non conventionnelle (MNC). Celle-ci apporte principalement une amélioration de la qualité de vie du patient. Cependant, certaines MNC ont démontré une certaine efficacité, c'est notamment le cas de :

- la diététique : un régime enrichi en acides gras polyinsaturés dont les omégas 3 a montré une amélioration légère mais significative de la qualité de vie, une diminution de la fatigue ainsi qu'un léger effet sur le taux de poussées. En effet, des effets immunomodulateurs ont été reconnus à l'acide linoléique.
- les thérapies physiques, dont la réflexologie qui a permis une amélioration significative des paresthésies, des troubles urinaires et de la force motrice.
- les champs magnétiques : ils auraient la propriété de favoriser l'excitabilité neuronale et améliorerait la spasticité, les troubles cognitifs, la fatigue ainsi que les gênes urinaires et visuelles.
- le cannabis, connu pour avoir une efficacité contre la spasticité et les douleurs neuropathiques.

B. La Fampridine : premier médicament indiqué pour l'amélioration de la marche des patients atteints de SEP

1. Rappels sur la conduction nerveuse dans le SNC (12)

Dans le SNC, la conduction de l'influx nerveux le long des axones myélinisés se fait de manière saltatoire, d'un Nœud de Ranvier à l'autre.

Au niveau de ces nœuds de Ranvier, on trouve une forte densité de canaux sodiques (Na^+) et de canaux potassiques (K^+) voltage-dépendant, dont dépend la conduction nerveuse. Pour générer un potentiel d'action, les canaux Na^+ s'ouvrent et une quantité importante d'ions Na^+ entre dans la cellule, puis l'ouverture des canaux K^+ permet la sortie d'ions K^+ : la conduction nerveuse se fait donc grâce à un équilibre ionique.

Dans le cas des maladies démyélinisantes comme la SEP, la disparition de la gaine de myéline induit donc une disparition des nœuds de Ranvier, ce qui est alors responsable d'une répartition inhabituelle des canaux Na^+ et K^+ , de façon diffuse le long des axones démyélinisés. Le neurone essaye en effet de s'adapter pour survivre, et permettre une conduction nerveuse, qui sera alors de moins bonne qualité.

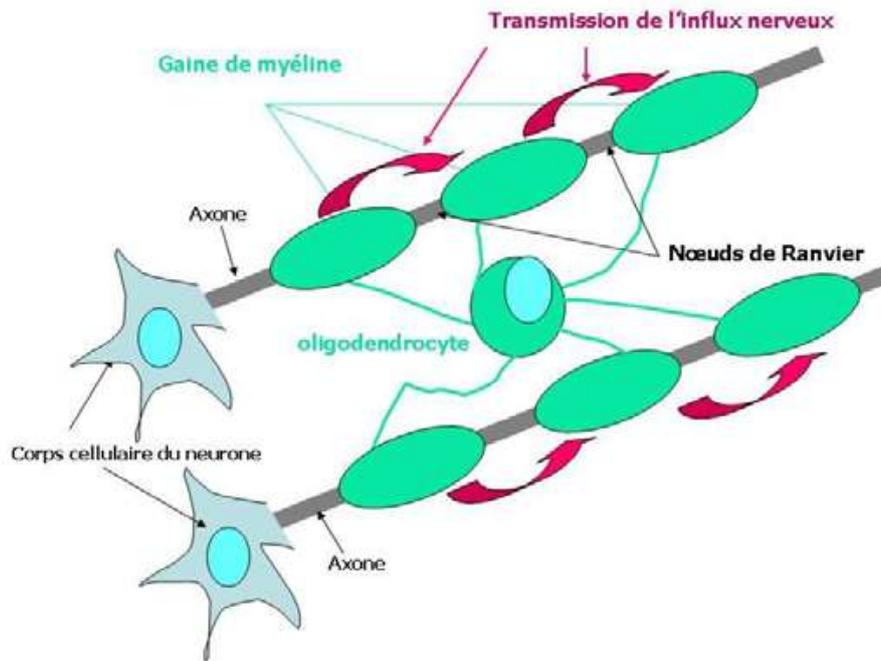
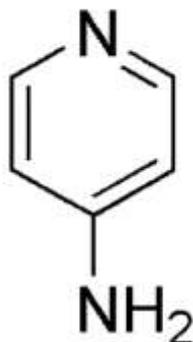


Figure 26 : Conduction dite « saltatoire » de l'influx nerveux dans le système nerveux central (12)

2. Présentation



La Fampridine ou 4-aminopyridine est un inhibiteur de canaux potassiques. Il est commercialisé sous le nom de FAMPYRA®. Il est soumis à prescription médicale restreinte : seuls les neurologues spécialistes de la SEP sont autorisés à prescrire le FAMPYRA®. (110)

Il se présente sous forme de comprimés à libération prolongée. Deux conditionnements sont disponibles en officine : la boîte de 28 comprimés, délivrée pour les 2 premières semaines de traitement, avant réévaluation ; et la boîte de 56 comprimés, pour un mois de traitement si celui-ci est poursuivi suite à la réévaluation.



C'est un traitement symptomatique, il a donc pour but de diminuer l'impact de la maladie et d'améliorer la qualité de vie des patients. (111)

Selon l'HAS, ce ne sont pas moins de 39 000 patients qui sont susceptibles de recevoir ce traitement. (112) En effet, environ 64 à 85% des patients atteints de SEP présentent des difficultés à la marche, quel que soit le stade de la maladie. Le handicap à la marche est le symptôme le plus invalidant dans les formes progressives. (111)

3. Indication

En France, ce traitement est indiqué pour améliorer la capacité de marche des patients adultes atteints de SEP présentant un handicap à la marche (EDSS 4 : les premiers troubles de la marche apparaissent, à 7 : après, le patient est incapable de marcher), quel que soit le type de SEP (SEP-RR, SEP-SP, SEP-PP), la durée d'évolution de la maladie, le sexe, le traitement de fond associé, etc... (111) (113)

Il a également été autorisé dans d'autres pays, où l'indication varie selon le score EDSS :

- au Canada, il est prescrit chez les patients ayant un score EDSS allant de 3,5 à 7
- aux Etats-Unis, chez les patients ayant un score EDSS inférieur à 8
- en Australie, il n'y a pas de limitation de prescription par le score EDSS. (111)

Ce traitement a pour but d'améliorer la vitesse de marche, reflet de la spasticité, de la force musculaire, de l'équilibre ainsi que des sensations. Mais la molécule n'agit pas uniquement sur les voies motrices longues, il se peut donc que les patients ressentent des effets bénéfiques autres qu'une accélération de la vitesse de marche. (111)

4. Posologie

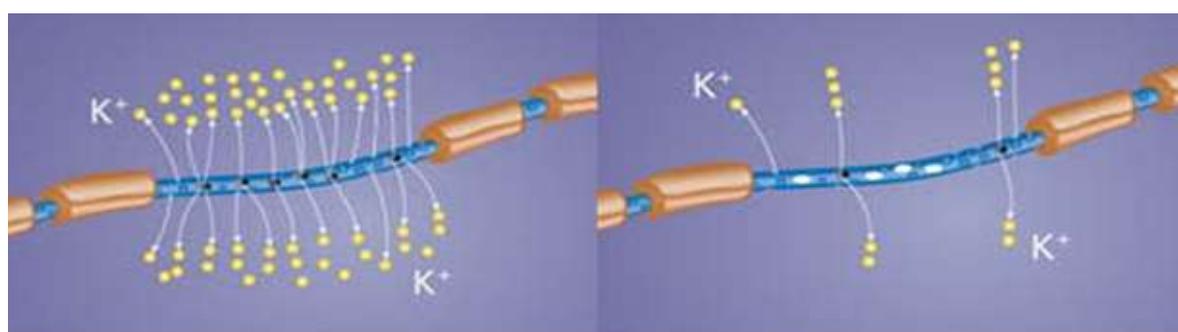
Des études de phase II ont comparé l'efficacité de la Fampridine à des doses de 10mg, 15mg ou 20mg deux fois par jour. Les résultats concernant l'amélioration de la vitesse de marche étaient constants quelle que soit la dose, il n'y a donc pas de relation dose-effet concernant l'efficacité. Néanmoins, la tolérance était meilleure avec une dose de 10mg deux fois par jour. La dose recommandée actuellement est donc d'un comprimé de 10mg deux fois par jour, à 12 heures d'intervalle. (111)

5. Mécanisme d'action (111) (113) (114)

Dans la SEP, la démyélinisation du SNC expose les canaux K^+ internodaux, ce qui induit alors une fuite anormalement élevée des ions K^+ au travers de la membrane axonale. Cette fuite d'ions K^+ est responsable d'une diminution de la durée des potentiels d'action, donc d'une altération de la conduction neuronale.

La Fampridine est un inhibiteur des canaux potassiques : après avoir traversé la BHE, elle bloque les canaux potassiques des nerfs démyélinisés et empêche donc la fuite des ions K^+ . Ce blocage permet de prolonger la repolarisation, diminuant ainsi la perte d'activité électrique au niveau des axones et restaurant alors la conduction neuronale et les potentiels d'action. Ce produit permettrait donc d'améliorer la conduction dans le SNC.

Les canaux K^+ des axones démyélinisés sont plus sensibles à la Fampridine que ceux situés sur les fibres nerveuses normales, il a donc une action sélective sur ceux-ci.



Sans FAMPYRA®

Avec FAMPYRA®

Figure 27 : Mécanisme d'action du FAMPYRA®

6. Contre-indications et interactions médicamenteuses (19) (112) (113)

Contre-indications :

La Fampridine est contre-indiquée en cas :

- d'hypersensibilité à l'un des composants
- d'antécédent d'épilepsie, car il y a un risque de survenue de crises d'épilepsie. En effet, les ions Na⁺ présents au niveau cérébral qui sont impliqués dans la conduction nerveuse le sont aussi dans l'épilepsie.
- d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère ; dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 80mL/min, car la Fampridine est éliminée sous forme inchangée par voie rénale. De plus, en bloquant les canaux K⁺, la Fampridine va jouer sur les équilibres ioniques, il est donc indispensable que le patient ait un bon équilibre ionique, ce qui repose sur une fonction rénale correcte.

La Fampridine doit également être utilisée avec prudence chez les sujets présentant des troubles du rythme ou de la conduction cardiaque car des troubles cardiaques peuvent survenir en cas de surdosage. En cas de doute sur la présence de troubles cardiaques chez le patient, il est conseillé de réaliser un ECG et de demander un avis cardiologique avant toute prescription de Fampridine.

Enfin, il est recommandé d'éviter de prescrire la Fampridine aux patients ayant des antécédents de névralgie du Trijumeau, car celle-ci est susceptible de ressurgir et semble difficile à maîtriser. (11)

Interactions médicamenteuses :

L'OCT2 (Transporteur de Cations Organiques) étant responsable de la sécrétion active de la Fampridine au niveau rénal, la prise de Fampridine est :

- contre-indiquée avec les médicaments inhibiteurs de l'OCT2, par exemple la Cimétidine et la Quinidine.
- à prendre en compte avec les médicaments substrats de l'OCT2, tels que le Carvedilol, le Propranolol, le Pindolol, la Metformine, l'Amantadine, la Mémantine, le Dopamine, le Procaïnamide, la Ranitidine, la Varéncicline, l'Oxaliplatine, etc...

Il faudra également éviter les traitements abaissant le seuil épileptogène (principalement les psychotropes). (112)

Les interactions pharmacodynamiques avec les antiépileptiques et les antiarythmiques n'ont pas été évaluées, cependant celles-ci sont à prévoir, ces produits influant les courants sodiques et potassiques. (114)

Enfin, aucune interaction n'a été détectée avec les IFN β et le Baclofène.

7. Effets indésirables (112) (113)

Comme tout médicament, la Fampridine est susceptible de causer divers effets indésirables plus ou moins gênants. Ceux-ci surviennent surtout durant les six premiers mois de traitement. Une étude de phase I a démontré que ces effets indésirables sont dose-dépendants, il est donc important de respecter les doses prescrites.

a) Infections urinaires

Elles seraient l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré, ce qui peut être très problématique car les patients atteints de SEP présentent déjà un risque important de développer des infections urinaires à répétition. Contrairement aux autres effets indésirables, elles surviendraient de façon constante tout au long du traitement.

Cependant, ce risque reste controversé, car lors des études, aucun prélèvement n'a été effectué en vue de réaliser un ECBU ; ces infections urinaires n'ont donc jamais été réellement prouvées. L'étiquette d'infection urinaire a été donnée à toutes les perturbations urinaires rencontrées. (19) (114)

D'autres infections diverses peuvent également apparaître, en raison d'une possible lymphopénie sous Fampridine. (112)

b) Troubles neurologiques

Ils sont très divers, et peuvent parfois être très graves. Ces effets indésirables correspondent à une excitation du SNC et sont donc dus à la pharmacologie de la Fampridine (accélération de la transmission de l'influx nerveux). (114) Ils peuvent aller d'effets tels que des céphalées, anxiété, paresthésies, tremblements, asthénie et insomnies à des effets plus graves tels que des étourdissements et des troubles de l'équilibre qui peuvent provoquer des chutes, particulièrement durant les quatre à huit premières semaines de traitement. (113) Les patients devront donc continuer à utiliser une aide à la marche telle qu'une canne si celle-ci est nécessaire.

Plus grave encore, la survenue de crises d'épilepsie est possible, même si les cas sont peu fréquents. En cas de crise d'épilepsie, le traitement devra impérativement être interrompu.

La fatigue peut également être amplifiée, et donc être très gênante pour les patients.

c) Autres effets indésirables

Peuvent également être rencontrés : des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, dyspepsie, apparition ou aggravation de la constipation, etc... des maux de gorge, des douleurs dorsales, une dyspnée, etc ...

Tableau 6 : Effets indésirables potentiels de la Fampridine

Effets indésirables très fréquents (plus d'1 patient sur 10)	Effets indésirables fréquents (au plus 1 patient sur 10)	Effets indésirables peu fréquents (moins d'1 patient sur 10)
Infections des voies urinaires	Troubles de l'équilibre Vertiges Maux de tête Sensation de faiblesse et de fatigue Troubles du sommeil Anxiété Tremblements (petits frissons) Engourdissement ou picotement de la peau Maux de gorge Essoufflement Nausées Vomissements Constipation Maux d'estomac Douleurs dorsales	Crises d'épilepsie

A partir des études de phases II et III, la fréquence d'apparition d'effet(s) indésirable(s) chez les patients traités par Fampridine a été chiffrée comme suit :

- au moins un effet indésirable chez 82% des patients (Vs 71% sous placebo)

- un effet indésirable grave chez 4,7% des patients (Vs 1,7% sous placebo)
- arrêt du traitement dû aux effets indésirables chez 1,8% des patients (Vs 0,8% sous placebo). (112)

En cas de surdosage, des signes d'hyperstimulation du SNC peuvent apparaître, tels que : confusion, trémulations, sueurs abondantes, crises d'épilepsie voire état de mal épileptique, amnésie. Des cas d'arythmies cardiaques et de tachycardie ventriculaires à la suite d'un allongement de l'espace QT ont également été signalés. (114)

Concernant la grossesse, les études sont encore insuffisantes mais des études effectuées chez l'animal ont démontré une toxicité sur la reproduction. Comme pour tout nouveau traitement, il est donc recommandé de ne pas administrer la Fampridine chez la femme enceinte. Par contre, aucun effet sur la fécondité n'a été mis en évidence. (115)

Par ailleurs, aucun effet clastogène, mutagène ni carcinogène n'ont été mis en évidence. (114)

Plan de gestion des risques :

Un plan de gestion des risques prévoit de mettre en place des études afin de quantifier le risque de survenue de crises d'épilepsie et d'évaluer les effets de la Fampridine chez les insuffisants rénaux et les patients atteints de troubles cardiovasculaires.

Un registre des grossesses survenues sous traitement doit également être mis en place, afin de compléter la pharmacovigilance et de déterminer le statut de la Fampridine vis-à-vis de la grossesse. (112)

La Fampridine est classée dans les médicaments à faible marge thérapeutique. En effet, les canaux K⁺ sont présents à divers endroits de l'organisme : neurones, muscles lisses, muscles cardiaques, muscles squelettiques, lymphocytes ; d'autres effets inattendus sont donc susceptibles d'apparaître. (114)

8. Mise en place du traitement

Le traitement par Fampridine doit être initié et suivi régulièrement par un neurologue, spécialiste de la SEP. (110)

Avant le traitement :

Avant l'introduction du FAMPYRA®, il convient de vérifier l'absence d'insuffisance rénale chez le patient car celle-ci est une contre-indication au traitement, la Fampridine étant principalement éliminée par voie rénale sous forme inchangée. (111) Il a été estimé que chez les insuffisants rénaux, les concentrations de Fampridine pourraient être 1,7 à 1,9 fois plus élevées que chez les patients ayant une fonction rénale normale, et qu'ils présenteraient donc un risque plus élevé de survenue d'effets indésirables. (113) De plus, il est important de bien détailler les antécédents médicaux du patient afin de vérifier l'absence de consommation de traitement abaissant le seuil épiléptogène (psychotropes, Bupropion, mais également les drogues douces), et l'absence d'antécédents d'épilepsie. (111)

Juste avant la mise en place du traitement, des tests de marche sont réalisés : un périmètre de marche (avec ou sans aide), ainsi qu'une épreuve de marche chronométrée durant laquelle le patient devra parcourir une distance d'environ 8 mètres (7m62 exactement), appelée Timed 25 foot walk (T25FW) : c'est un test chronométré, avec un départ arrêté. Le patient devra marcher à la vitesse la plus rapide possible, avec l'aide à la marche qu'il utilise habituellement.

Le patient commencera ensuite le traitement, pour une durée initiale de deux semaines.

Réévaluation :

Après ces deux semaines, période durant laquelle les bénéfices maximum sont observés (113), une réévaluation est effectuée par le médecin prescripteur. Cette réévaluation devra être faite dans les mêmes conditions que la première fois (même lieu, même moment de la journée, mêmes chaussures, même chaleur si possible), afin de pouvoir comparer les résultats.

Cette réévaluation doit se faire pour chaque patient, de façon individuelle car la réponse au traitement peut varier d'un individu à l'autre. Celle-ci sera basée principalement sur le ressenti du patient concernant les effets bénéfiques mais aussi indésirables, ainsi que sur les tests de marche (périmètre de marche et T25FW), voire sur une échelle d'auto-évaluation de la marche (échelle MSWS-12). Toutes ces informations permettront d'évaluer la réponse au traitement et de décider s'il est utile ou non de continuer le traitement. (111) En cas d'aggravation, ou si aucun bénéfice n'est noté, le traitement sera alors interrompu. (113)

Il sera ensuite possible de réévaluer le traitement de façon périodique ou en cas d'aggravation de la maladie afin de réévaluer l'efficacité du FAMPYRA®. Pour cela, il faudra interrompre le traitement et réaliser le même schéma que lors de l'initiation pour évaluer son efficacité. Si le FAMPYRA® n'apporte plus de bénéfice au patient, le traitement sera interrompu. (113) (115)

9. Education thérapeutique du patient

Avant d'instaurer le traitement par FAMPYRA®, il est indispensable d'informer le patient que c'est un traitement symptomatique, qui est donc mis en place pour diminuer l'impact de la maladie et améliorer la qualité de vie, mais qu'il n'est en aucun cas un traitement de fond. Il n'empêchera ni ne ralentira la progression de la maladie et donc du handicap.

De plus, il est important d'expliquer aux patients que tous ne présenteront pas forcément d'amélioration et que, dans le cas où après les deux premières semaines d'utilisation, aucune amélioration n'est ressentie par le patient ou mise en évidence lors de l'évaluation, il sera alors inutile de continuer le traitement. En effet, celui-ci étant susceptible d'induire des effets indésirables plus ou moins graves, le rapport bénéfice risque serait donc défavorable. (111)

Concernant la prise du médicament, il doit être avalé entier avec un verre d'eau. En effet, il ne faudra pas couper, écraser, mâcher, dissoudre ou sucer le comprimé car il est important de ne pas compromettre la forme LP du médicament et le transformer en médicament à libération immédiate, ceci induirait un effet pic et donc augmenterait le risque d'effets indésirables, particulièrement le risque d'épilepsie. (111)

Il devra être pris à heures régulières, à 12h d'intervalles. Il devra également être pris à distance des repas, c'est-à-dire 1h30 avant ou après un repas, car en cas de prise concomitante d'aliments, le pic d'absorption est retardé et la Cmax (concentration maximale) est augmentée de 23% (114), et donc de la même manière le risque de survenue d'effets indésirables augmente.

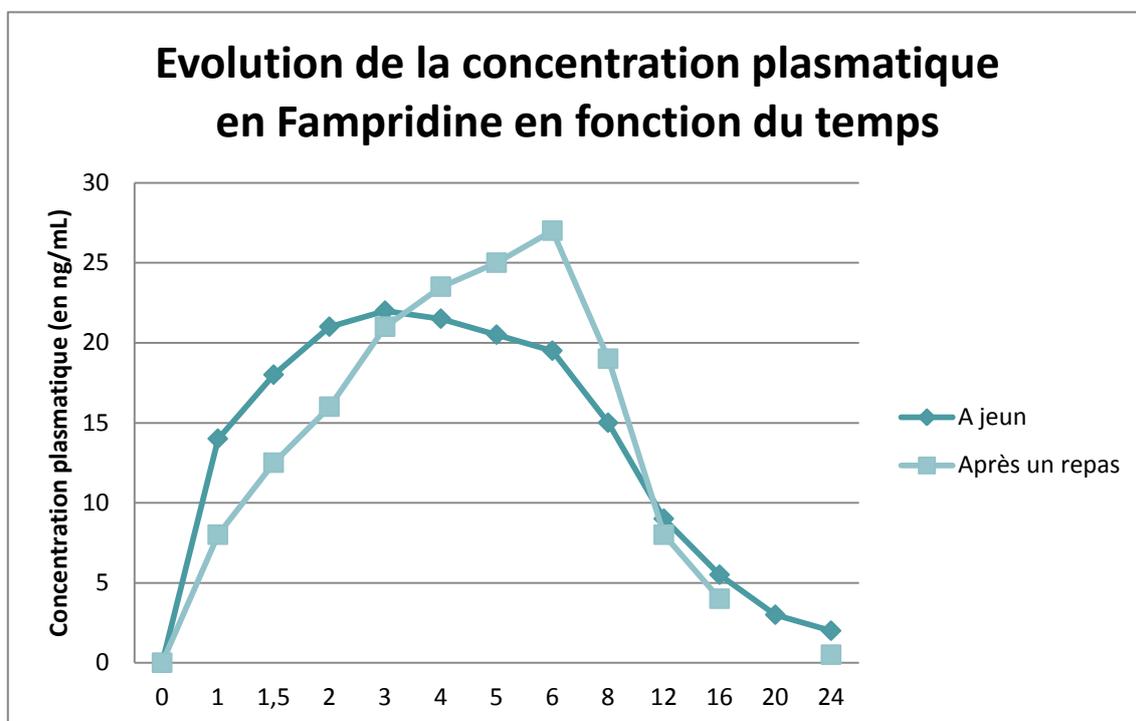


Figure 28 : Evolution de la concentration plasmatique (en ng/mL) en Fampridine en fonction du temps (en h) (114)

Le patient devra absolument respecter les doses : une augmentation de celle-ci n'apportera pas de meilleure efficacité et induirait un risque plus élevé d'effets indésirables. (111)

Enfin, en raison du risque d'étourdissement, il sera recommandé au patient d'être particulièrement prudent concernant la conduite et de continuer à utiliser une aide à la marche si celle-ci est nécessaire, afin d'éviter les chutes.

10. Etudes d'efficacité (111) (112)

Des études de phase III ont été mises en place afin de démontrer l'efficacité de la Fampridine. Ce sont les études MS-F203 et MS-F204.

Le critère principal de ces études était l'épreuve de marche T25FW. Des critères secondaires entraient également en jeu :

- l'échelle MSWS-12, reposant sur un auto-questionnaire qui évalue l'impact de la maladie sur la capacité de marche ; plus le score est élevé, plus l'impact de la SEP sur la capacité de marche est important.
- le score LEMMT (Lower Extremity Manual Muscle Testing score) qui évaluait la force musculaire des membres inférieurs.
- le score SGI (Subject's global impression) qui correspond aux impressions du patient sur les sept derniers jours de traitement. Il est noté de 1 (mauvais) à 7 (ravi).
- le score de spasticité musculaire (Ashworth Spasticity Examination) (Annexe 4).

Ces deux études ont été effectuées avec des patients présentant toutes les formes de SEP (RR, SP, PP) et ayant un score EDSS allant de 2,5 à 7, sous traitement INF β ou Baclofène.

Etude MS-F203 :

Elle incluait 301 patients qui furent traités deux semaines par placebo en simple aveugle (phase de rodage) puis quatorze semaines en double aveugle, avec trois patients traités par Fampridine (10mg deux fois par jour) contre un patient traité par placebo (répartis de façon aléatoire) et enfin quatre semaines sans traitement.

Etude MS-F204 :

Elle incluait 239 patients, avec deux semaines de rodage, suivies de neuf semaines de traitement avec un patient traité par Fampridine (10mg deux fois par jour) pour un patient sous placebo, et enfin deux semaines sans traitement.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant : (114) (115)

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des résultats des études d'efficacité MS-F203 et MS-F204

	MS-F203		MS-F204	
	Fampridine	Placebo	Fampridine	Placebo
Pourcentage de répondeurs*	34.8	8.3	42.9	9.3
OR	6.77 (2.71 – 16.92)		9.22 (5.23 – 16.27)	
Valeur de p	< 0.001		< 0.001	
Amélioration ≥ 20%	31,7%	11,1%	34.5%	15.3%
Valeur de p	< 0.001		< 0.001	
Variation du score MSWS-12	-2.84	-0.01	- 2.77	+ 0.87
Valeur de p	0.084		0.006	
LEMMT (variation)	0.13	0.05	0.10	0.05
Valeur de p	0.003		0.106	
Ashworth	-0.18	0.09	- 0.17	-0.07
Valeur de p	0.021		0.015	
Temps pour parcourir 7,6m (T25FW)	10.8 sec	11.6 sec	10.3 sec	10.5 sec
SGI	=	=	=	=

*Un répondeur est défini comme un patient chez qui la vitesse de marche au T25FW est augmentée lors d'au moins trois des quatre visites durant la période de traitement, par rapport à la mesure maximale mesurée au cours des cinq visites réalisées hors période de traitement (quatre avant et une après traitement). (114)

On observe une amélioration de la vitesse de marche chez plus d'un tiers des patients traités par Fampridine.

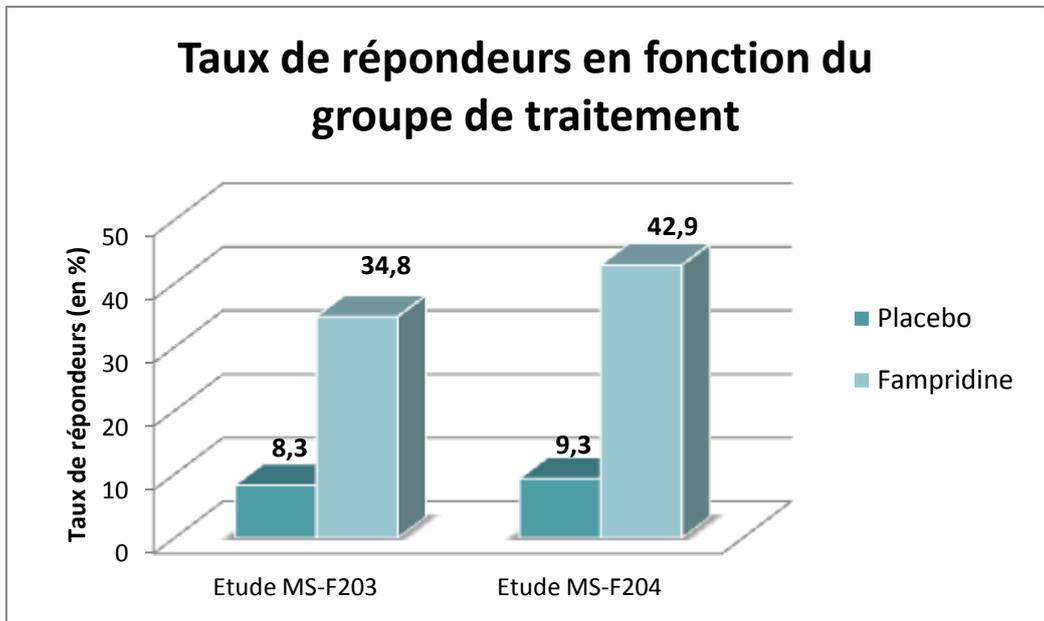
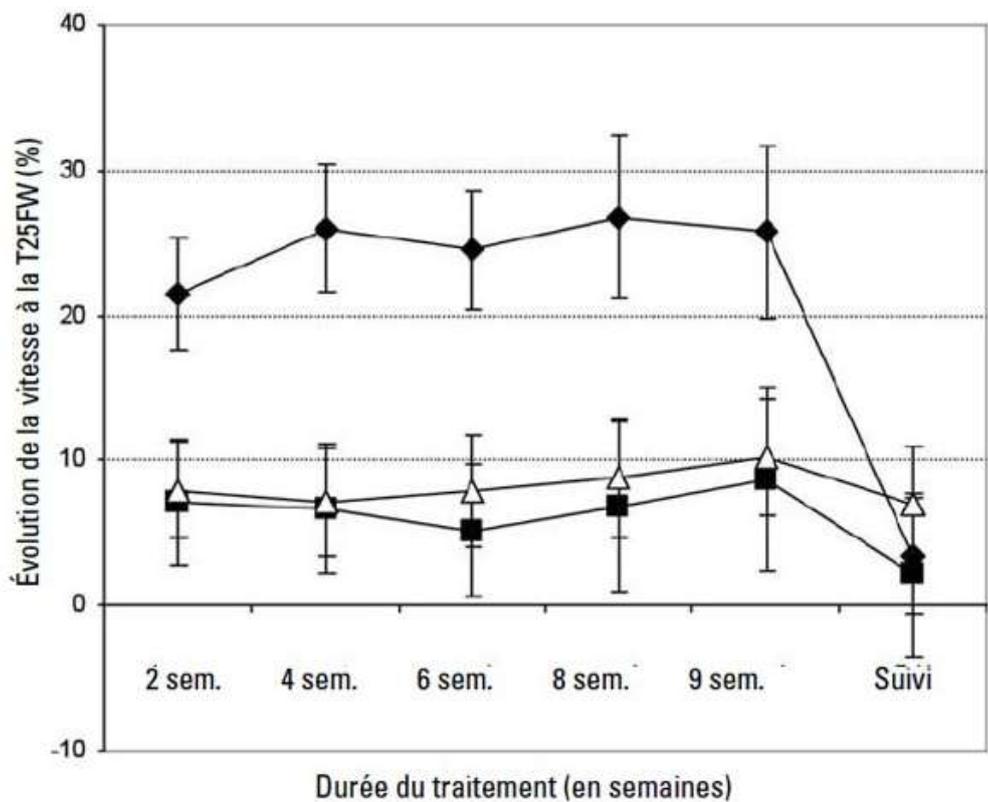


Figure 29 : Taux de répondeurs selon les études MS-F203 et MS-F204 (114)

Pour vérifier l'efficacité de la Fampridine, il suffit de comparer les résultats des patients pendant le traitement, puis d'arrêter le traitement et d'observer les conséquences sur la vitesse de marche.



La vitesse de marche est évaluée chaque semaine durant 9 semaines de traitement. Puis le traitement est arrêté, et la vitesse de marche est suivie durant 2 semaines.

- ◆ Patients répondeurs à la Fampridine
- Patients non répondeurs à la Fampridine
- △ Placebo

Figure 30 : Evolution de la vitesse de marche évaluée par le T25FW au cours du traitement (19)

Les patients sont traités par Fampridine ou placebo durant neuf semaines, puis on stoppe le traitement. Pour les patients sous placebo ou non répondeurs à la Fampridine, on n'observe aucun changement. Pour les patients répondeurs à la Fampridine, on observe une chute importante de la vitesse de marche, rapidement après l'arrêt du traitement, pour arriver à une vitesse de marche équivalente à celle des deux autres groupes. Dès l'arrêt du traitement, les patients retrouvent leur vitesse de marche de base, ce qui démontre bien l'efficacité de la Fampridine sur la vitesse de marche des patients répondeurs.

Concernant les répondeurs, l'amélioration de la vitesse de marche est en moyenne supérieure de 20%, ce qui est une modification cliniquement significative.

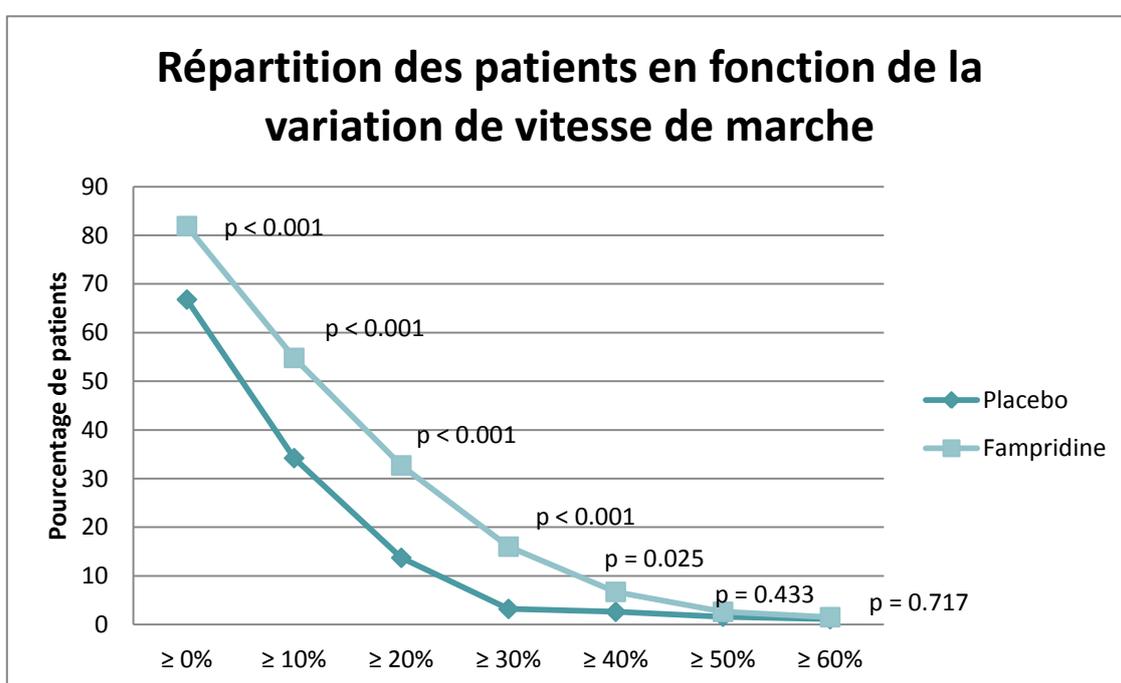


Figure 31 : Répartition des patients en fonction de la variation de la réponse au traitement (114)

Au niveau de l'échelle d'auto-évaluation MSWS-12, ils présentent une amélioration de 7,2 points, ce qui est là encore une amélioration subjective cliniquement significative. (111)

Cependant, pour les deux études, les scores SGI sont inchangés dans les deux groupes, l'amélioration n'est donc pas perçue comme importante par les patients. (114)

Des hypothèses peuvent être émises concernant les non répondeurs. Cette non réponse pourrait être expliquée par le fait que les neurones de ces patients sont déjà

trop abîmés, ou par le fait que les équilibres ioniques étant des phénomènes complexes, le seul traitement par Fampridine n'est pas suffisant chez ces patients pour rétablir l'équilibre ionique nécessaire à la conduction correcte de l'influx nerveux. (19)

11. Une « Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle » (115)

Une amélioration du temps de réalisation du test de marche T25FW n'avait d'abord pas été jugée comme suffisamment pertinente pour conclure à une efficacité de la Fampridine. Cependant, il a été montré que les patients pour lesquels il existe une amélioration au test T25FW ont montré une nette réduction du score au questionnaire d'auto-évaluation MSWS-12, contrairement aux patients n'ayant pas présentés d'amélioration au test T25FW. Il a donc été accordé, qu'avec le soutien du score MSWS-12, le test T25FW était une méthode d'évaluation acceptable pour juger de l'efficacité de la Fampridine sur la capacité de marche, les résultats de ces deux tests étant corrélés. (114)

Selon le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), sachant qu'au jour d'aujourd'hui il n'existe aucun autre médicament sur le marché ayant cette indication, que les effets indésirables graves sont rares, et que la Fampridine pourrait être bénéfique à un tiers des patients atteints de SEP présentant un déficit à la marche, celui-ci a autorisé la commercialisation du FAMPYRA®, considérant que les avantages prévalaient sur les risques. (116)

Cependant, les études concernant les personnes âgées, les insuffisants rénaux, les épileptiques et les patients à risque cardiovasculaire sont insuffisantes (114) et des preuves concernant l'efficacité à long terme sur la marche et sur d'autres symptômes, ainsi que sur la sécurité d'emploi à long terme de la Fampridine sont encore attendus, le médicament a donc été autorisé selon une procédure d'AMM conditionnelle. Le titulaire de l'AMM devra donc réaliser des études concernant :

- l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme
- des critères d'évaluation primaire plus pertinents que le test de marche concernant l'efficacité sur la capacité de marche
- des critères permettant une identification précoce des répondeurs. (115)

Par conséquent, l'EMA (European Medicines Agency) examinera chaque année les nouvelles informations obtenues lors d'études ou suite à l'utilisation de la Fampridine par les patients, et se réserve le droit de réviser cette AMM. (116)

12. Place de la Fampridine dans la prise en charge des troubles de la marche (112)

La Fampridine étant le premier traitement indiqué pour améliorer la marche chez les patients atteints de SEP, il peut sembler être un traitement symptomatique « révolutionnaire » concernant ce handicap moteur. Cependant, les études montrent certes une augmentation de la vitesse de marche, mais celle-ci reste minime, et est testée sur une distance très limitée. Une si faible amélioration ne peut être pertinente qu'à condition d'être capable de marcher sur de plus longues distances, afin de pouvoir élargir le rayon d'action.

D'autre part, ce traitement améliore-t-il réellement les troubles de la marche ? L'équilibre, l'endurance, la coordination et la distance de marche n'ont pas été évalués dans les études d'efficacité, or la SEP peut altérer divers aspects de la marche, autres que la vitesse. (114) On peut donc émettre un doute quant à l'efficacité et l'intérêt de ce traitement.

La commission de la transparence de l'HAS a conclu que ce traitement présentait un faible SMR (Service Médical Rendu) car l'amélioration de la qualité de vie et la diminution du handicap n'étaient pas réellement prouvées, avec en plus un index thérapeutique étroit.

La prescription de la Fampridine doit donc s'inscrire dans un programme de rééducation adapté et ne doit pas retarder la mise en place d'un tel programme, ni l'utilisation des dispositifs d'aide à la marche nécessaires aux patients.

Les traitements principaux dans la prise en charge de la marche restent à ce jour :

- la kinésithérapie,
- la rééducation, comprenant notamment un renforcement musculaire isocinétique et/ou contre une résistance d'équilibration à l'aide d'un équipement adapté, etc...
- l'ergothérapie,
- des dispositifs d'aide à la marche : releveurs, cannes, etc...
- les traitements de la spasticité : le Baclofène et le Dantrolène par voie orale ; des injections de toxines botulique A
- voire la physiothérapie froide pour les patients sensibles à la chaleur, la neurochirurgie et la chirurgie orthopédique si nécessaire.

13. Etudes complémentaires

Des études complémentaires sur l'efficacité et la tolérance à long terme de la Fampridine sont d'ores et déjà en cours, leurs résultats sont attendus pour juin 2016. Quelques résultats sont cependant disponibles.

a) Etude du CHU de Reims :

Une étude a été menée au CHU de Reims. Les critères d'évaluation étaient l'amélioration de la vitesse de marche testée par le T25FW, et l'amélioration subjective de la marche mise en évidence par le questionnaire d'auto-évaluation MSWS-12, à deux et quatre semaines de traitement. Un questionnaire de qualité de vie était quant à lui évalué après trois, six, neuf et douze mois de traitement.

Résultats :

D'une manière générale, une amélioration tant de la vitesse de marche que du score du MSWS-12 a été mise en évidence, en plus d'une amélioration du comportement, de la fatigue et de la qualité de vie. (117)

b) Etude post-hoc aux Etats-Unis :

Des patients ayant participé à l'étude d'évaluation de la Fampridine aux Etats-Unis ont également été suivis après la mise sur le marché du médicament, permettant une prolongation de l'étude. Ils ont été suivis durant un à six ans. Il ressort de ce suivi que la tolérance à long terme était bonne et qu'aucun nouvel effet indésirable grave n'était apparu. (114)

En décembre 2013, j'ai pu avoir connaissance de deux études réalisées au sein des hôpitaux Pierre Swynghedauw de Lille et Saint Philibert de Lomme, concernant le FAMPYRA®. En voici ce qu'il en ressort.

c) Etude de l'hôpital Saint Philibert : résultats à 14 jours de traitement (19)

Cette étude a été menée entre avril et octobre 2013, en service de Médecine Physique et Réadaptation (MPR).

Population :

Les patients inclus dans cette étude étaient au nombre de 152 au départ.

Cependant, 3 patients ont été retirés immédiatement de l'étude, car ils ont été incapables d'effectuer le test de marche ; 15 autres patients ont arrêté leur traitement avant la fin des 14 premiers jours : 12 à cause d'effets indésirables très gênants, et 3 qui trouvaient le traitement inefficace.

Les patients étaient en majorité des femmes, avec une moyenne d'âge de 50 ans, un EDSS moyen de 6, et une durée d'évolution de la SEP de 18 ans.

45% des patients présentaient une forme SP, 25% une forme PP et 30% une forme RR. 42% avaient un traitement de fond, et plus de 80% marchaient avec une aide et effectuaient des séances de kinésithérapie pluri hebdomadaires.

Les tests employés :

Afin de mener cette étude, une batterie de tests a été employée :

- le T25FW, comme dans les études initiales. Pour les patients ayant les scores EDSS les plus élevés, ce test est effectué sur 5m (EDSS 7 = marche 5m avec 2 aides) ; l'important étant de montrer l'amélioration après 14 jours et 3 mois de traitement. Grâce à des correspondances, ce test permet d'évaluer le retentissement sur les activités quotidiennes (temps pour traverser la rue, etc...). Pour dire que le traitement est efficace, il faut une amélioration de la vitesse de marche d'au moins 20% lors du T25FW.
- pour les patients ayant un score EDSS faible et qui marchaient déjà rapidement, le T25FW étant effectué très rapidement (vitesse proche de la normale), un test d'endurance sur 2 minutes et un test chronométrant le temps pour monter 20 marches d'escalier étaient effectués.
- le MSWS12, une échelle de ressenti de troubles de la marche reposant sur un auto-questionnaire.
- le LEMMT : il teste la motricité volontaire. La hanche (abduction, flexion, adduction), la cheville (extension, flexion) et le genou (extension, flexion) ont été ciblés dans cette étude, car ce sont ces atteintes qui vont gêner à la marche.
- une échelle numérique d'évaluation (NRS) de la spasticité : cotée entre 0 et 10, selon l'avis du patient en fonction de son ressenti sur les dernières 24h (très gênante à peu gênante).
- la spasticité était également évaluée objectivement grâce au score d'Ashworth.

- une évaluation des paramètres spatio-temporels de la marche grâce à un Locomètre, qui est l'outil le plus sensible au changement, et qui permet une évaluation qualitative de la marche (longueur du pas, cadence, asymétrie du pas, etc...).
- la fatigue était évaluée grâce à un questionnaire : l'EMIF-SEP ou M-FIS (Modified Fatigue Impact Scale), évaluant la fatigue sur les dernières semaines, grâce à des propositions auxquelles le patient doit répondre en fonction de son ressenti.
- une EVA (Echelle Visuelle Analogique) pour les douleurs : échelle allant de 1 à 10, pour évaluer les douleurs lombaires, du rachis et des membres inférieurs, par le patient lui-même.
- une échelle globale d'amélioration ressentie par le patient (SGI) : de 1 à 3 = le patient se sent amélioré ; 4 = il ne ressent pas de changement de son état de santé, au-dessus de 4 = il se trouve aggravé.

Résultats :

Sur les 134 patients évalués à 14 jours de traitement, 91 patients (soit 67.9%) ont présenté une augmentation de leur vitesse de marche au T25FW. Parmi eux, il y a eu quelques « super répondeurs », pour lesquels la vitesse de marche était augmentée de 40%. L'amélioration moyenne était de 35.6%.

Les autres patients, non répondeurs au T25FW, ont cependant montré d'autres améliorations concernant : la fatigue, la spasticité, le résultat au MSWS-12, le SGI, etc...

Concernant les paramètres spatiotemporels, les analyses ont montré une augmentation de la vitesse de marche, de la cadence, une diminution du temps de double appui, une diminution de l'asymétrie dans la longueur des pas ; les patients sentaient également leur marche plus fluide, avec moins de boiterie.

Globalement, le score MSWS12 était amélioré d'au moins 20%, la spasticité diminuée selon les patients (échelle NRS) ainsi que de façon objective grâce au score d'Ashworth. La force musculaire évaluée par le LEMMT était également améliorée.

Tous ces résultats étaient significatifs avec une valeur de $p < 0.001$.

Les patients ont également évoqués d'autres effets bénéfiques.

Pour certains, il s'agissait d'une amélioration de la fonction des membres supérieurs (force, gestes fins, écriture), de la fatigabilité dans les activités de la vie quotidienne (habillage, toilette, jardinage, travaux ménagers, station debout prolongée, sorties extérieures plus fréquentes).

D'autres voyaient une forte diminution de leur spasticité, ils ne présentaient plus de spasmes la nuit et avaient pu diminuer la dose de leur traitement anti spastique. D'autres encore voyaient leurs douleurs diminuées, ou présentaient moins de problèmes de dysurie.

Enfin, une amélioration du point de vue cognitif était également signalée, concernant les capacités de concentration et les capacités attentionnelles.

Globalement, tous ces résultats semblent perdurer après 3 mois de traitement.

Tolérance :

Concernant la tolérance, les effets indésirables retrouvés étaient les mêmes que dans la littérature, avec principalement des vertiges en début de traitement, des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs gastriques), une insomnie, des paresthésies, parfois une augmentation des douleurs neurogènes, et des troubles de l'équilibre qui peuvent s'expliquer par le fait que la Fampridine modifie de façon assez rapide (en 14 jours) à la fois la vitesse de marche, mais également la posture, auxquelles le patient doit se réhabituer.

Seule différence majeure avec la littérature, les infections urinaires. Seulement 1% d'infections urinaires vraies (ECBU positif) ont été détectées sous Fampridine dans cette étude.

Concernant la posture, des études ont en effet montré grâce à des analyses de posturographie, méthode qui mesure les oscillations du centre de gravité des patients, que les patients traités par Fampridine voyaient leur posture s'améliorer et étaient plus stables. (19)

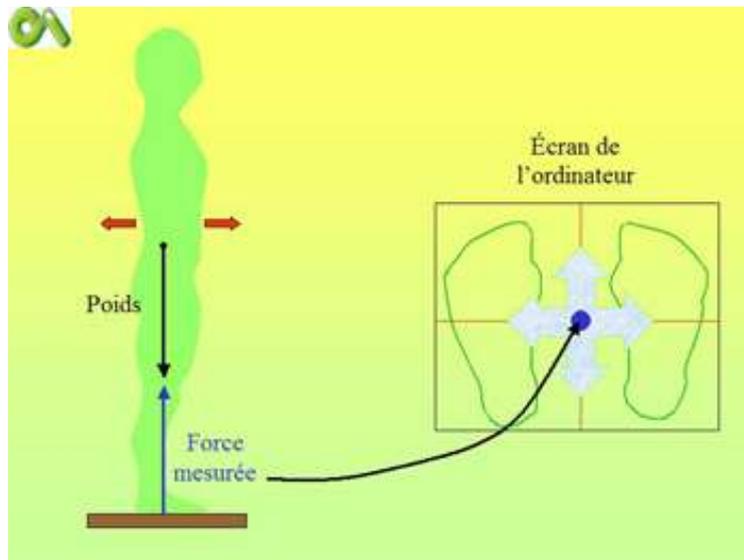


Figure 32 : Système de posturographie, visant à évaluer les capacités d'équilibre d'un patient (118)

d) Etude de l'hôpital Swynghedauw de Lille : résultats à 14 jours et 3 mois de traitement (19)

Dans cette étude, les patients sont vus avant la mise en place du traitement (J0), et après deux semaines et trois mois de traitement par FAMPYRA® (J15 et M3).

Elle s'est déroulée entre avril et octobre 2013. Elle avait pour buts d'étudier : les paramètres de marche, la capacité de préhension, la fatigue, la qualité de vie, et de rechercher des facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Population :

L'étude comportait au départ 120 patients. Après les 14 premiers jours de traitements, 112 patients ont été revus :

- 3 patients avaient interrompu le traitement à cause d'effets indésirables invalidants,
- 1 patient présentait une poussée,
- 1 patient n'avait pas reçu le traitement à cause d'une contre-indication,
- les autres ont été perdus de vue.

Après 3 mois de traitement, 74 patients ont été réévalués :

- 29 patients ne répondaient pas au traitement à J14 (soit 25.9% de non répondeurs) et avaient donc stoppé le traitement,
- 3 patients avaient arrêté le traitement sur leur propre décision
- 4 patients présentaient une poussée,

- 2 patients ont été perdus de vue.

Les patients étaient en majorité des femmes, d'environ 52 ans, avec principalement une forme SP et un EDSS médian à 6, évoluant depuis 18 ans (11 ans pour les formes PP).

Les tests :

La veille ou le jour de chaque visite, les patients devaient répondre à plusieurs questionnaires concernant leur fatigue, leur qualité de vie et leur handicap :

- la MSIS-29 (Multiple Sclerosis Impact Scale), échelle permettant d'évaluer la qualité de vie à partir de questions concernant l'état psychique et les capacités motrices du malade. Plus le score est élevé, plus le retentissement de la maladie sur la qualité de vie est important. (Annexe 5)
- la FSS (Fatigue Severity Scale), échelle évaluant le niveau de fatigue des patients à partir d'affirmations que le patient doit noter de 1 (pas du tout d'accord) à 7 (tout à fait d'accord) en fonction de son état. (Annexe 6)
- la SF-12 : échelle de qualité de vie, qui évalue la façon dont les patients perçoivent leur état de santé et leur qualité de vie (mentale et physique). (Annexe 7)
- le MSWS-12.

Puis le jour de la visite, plusieurs tests étaient effectués :

- mesure de la vitesse de marche, évaluée par le T25FW,
- mesure du périmètre de marche sur deux minutes. Les distances étaient également relevées toutes les 30 secondes afin d'évaluer la fatigabilité des patients.
- réalisation d'un test de préhension, le test des neuf chevilles (Test Nine Holes Peg (NHP)). (Annexe 8)
- évaluation des paramètres spatio-temporels : les patients effectuent cinq passages successifs à vitesse rapide avec leur aide technique habituelle sur un tapis équipé de capteurs, évaluant : la vitesse de marche, la cadence, la longueur des pas, la répartition des phases du cycle de marche (phase oscillante/phase portante), l'asymétrie de marche, l'équilibre du patient et le FAP (Functional Ambulation Performance) qui est un indice de normalité de la marche.

- évaluation de la fatigue grâce à une échelle EVA-fatigue : le patient déplace le curseur le long d'une échelle non graduée, afin de « chiffrer » l'intensité de sa fatigue.
- enfin, le patient chiffre l'amélioration de son état sous traitement sur une échelle allant de 0 à 10.

Résultats :

Dans cette étude, il a été considéré qu'un patient était répondeur au traitement s'il était constaté une amélioration de 15% pour le périmètre de marche ou pour le MSWS-12, ou une amélioration de 15% au T25FW, au lieu des 20% d'amélioration évoqués dans la littérature. En effet, pour les patients ayant un score EDSS faible et une vitesse de marche rapide (T25FW en 5 secondes), il est difficile d'obtenir une amélioration de 20% pour ce test.

Après 14 jours de traitement, 74.1% des patients (soit 83 patients) étaient considérés comme répondeurs au traitement.

Pour le T25FW :

Chez les répondeurs, on observe un gain de 34.5% pour la vitesse de marche à J14. Cette efficacité perdure à 3 mois, avec une amélioration d'en moyenne 35%.

Chez les non répondeurs, un gain de 6% est tout de même observé.

Périmètre sur 2 minutes :

Les répondeurs parcourent en moyenne 25 mètres de plus à J14 qu'à J0, soit une amélioration de 40%, qui perdure après 3 mois de traitement, même si on note parfois une légère diminution de la distance parcourue. Chez les non répondeurs, un gain de 5m est mis en évidence (soit un gain de 8%).

Quant à la fatigabilité, évaluée en comparant les 30 premières et les 30 dernières secondes de marche, une légère amélioration est observée (4%).

Paramètres spatio-temporels :

Concernant les paramètres spatio-temporels, une amélioration de la cadence et de la longueur des pas à droite comme à gauche, ce qui explique l'augmentation de la vitesse de marche, est constatée à J14 et maintenue à M3. L'amélioration est aussi constatée chez les non répondeurs mais de façon moindre.

Les paramètres expliquant l'équilibre sont également améliorés mais de façon non significative.

Enfin, une amélioration du FAP est également observée à J14, et plus faiblement à M3. Cette amélioration s'explique par l'augmentation de la longueur du pas qui induit donc un rapprochement à la norme de la marche.

Les effets sur la marche semblent donc être principalement moteurs car il n'y a pas de réelle amélioration de l'équilibre.

Résultats subjectifs :

Un gain de 10 points (soit 20% d'amélioration) est mis en évidence pour le MSWS-12 chez les réponders à J14, avec une légère diminution de l'amélioration après 3 mois de traitement.

Concernant la qualité de vie et le MSIS : on observe globalement une amélioration à J14, qui perdure à 3 mois.

Une légère diminution de l'amélioration est constatée pour le FSS et pour l'EVA-fatigue chez certains patients à M3.

Il y a également une amélioration des symptômes physiques et des retentissements psychologiques, ainsi que de la fonction des membres supérieurs.

Tolérance :

Concernant la tolérance, les effets indésirables retrouvés sont là aussi les mêmes que dans la littérature, hormis le taux d'infections urinaires, qui est comme dans l'étude de Saint Philibert évalué à 1% à 3 mois.

Autres observations :

Aucun facteur prédictif du statut de répondeur versus non répondeur n'a été mis en évidence : la population initiale était homogène que ce soit parmi les réponders comme les non réponders.

Il n'y a plus de corrélation entre le gain subjectif ressenti par le patient et le gain objectif mesuré par les tests : des patients ont l'impression d'avoir bien progressé alors que ce n'est pas le cas, et inversement.

Cette étude conclue donc à une amélioration chez la plupart des patients (74.1% de répondeurs) selon le T25FW et de manière plus globale, dès 14 jours de traitement, avec une persistance des effets à 3 mois de traitement. Chez certains patients répondeurs, une légère diminution de l'effet peut être constatée à M3, mais les résultats restent cependant meilleurs qu'à J0.

Celle-ci ouvre finalement une nouvelle question, celle de l'impact sur la vie quotidienne, et propose la réalisation de mesures actimétriques telles que la mesure de la distance parcourue quotidiennement, la vitesse moyenne de marche, le nombre de pas par jour, etc...

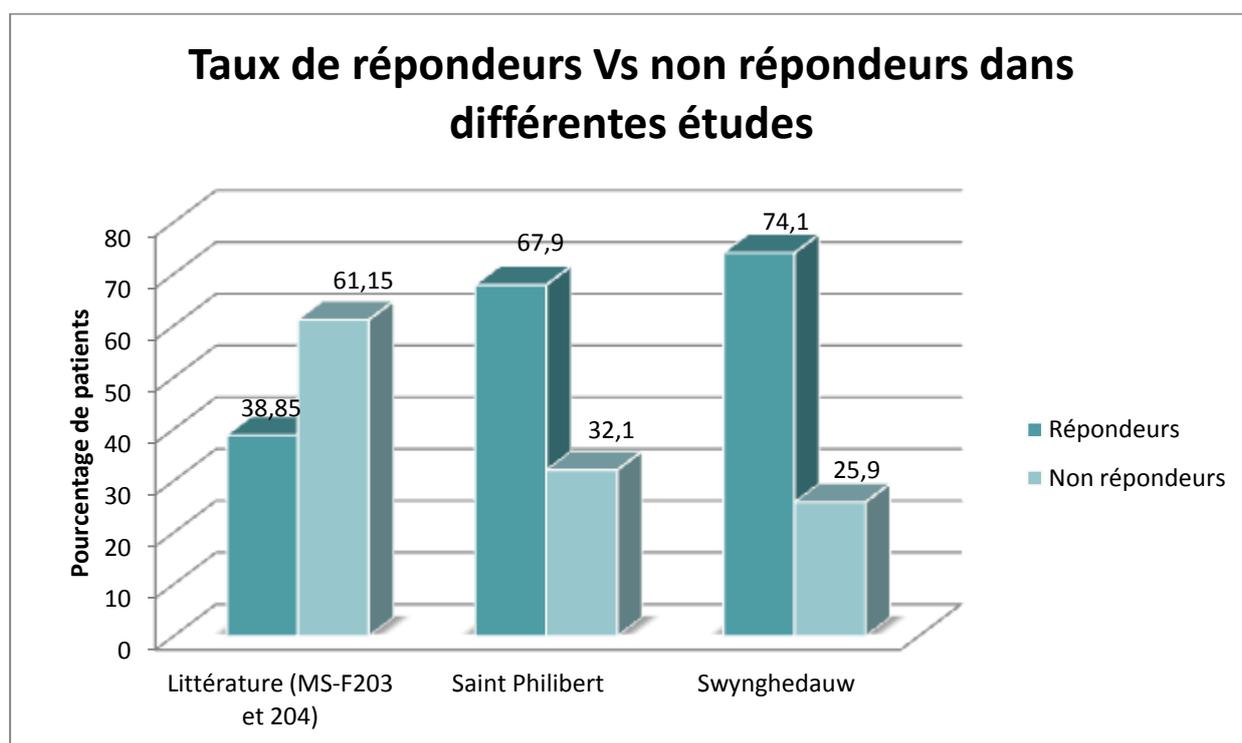


Figure 33 : Comparaison des résultats obtenus dans des études complémentaires récentes avec les résultats de la littérature.

14. Conclusion

La Fampridine est donc un traitement symptomatique des troubles de la marche qui serait efficace chez au moins 35 à 40% des patients atteints de SEP présentant un trouble à la marche.

Celui-ci n'est pas dénué d'effets indésirables, il est donc nécessaire de les prendre en charge, lorsque cela est possible, chez les patients chez qui un bénéfice est noté afin de ne pas les priver d'un traitement pouvant améliorer leur qualité de vie.

Ce médicament atteint son efficacité maximale dans les 14 premiers jours de traitement, mais celui-ci ne fait pas tout. En effet, il est primordial de mettre en place ou de continuer un programme de rééducation afin d'améliorer au maximum la mobilité du patient : il a été montré que les patients effectuant des séances de kinésithérapie régulières voire un programme de rééducation dans un centre spécialisé s'améliorent nettement dès le début du traitement et continuent de s'améliorer par la suite, contrairement aux autres patients.

De plus, cette rééducation permettra au patient de mieux gérer les changements auxquels il fait face avec la Fampridine ; en général sans cela, les patients veulent en faire trop et prennent parfois des risques, souvent responsables de chutes.

Les études en cours cherchent également à démontrer une efficacité sur des symptômes de la SEP autres que les troubles de la marche, afin d'élargir l'AMM de la Fampridine. En effet, les patients ont rapporté d'autres effets bénéfiques qui sont peu à peu mis en évidence par les tests subjectifs. L'AMM pourrait donc être élargie, permettant ainsi de prescrire la Fampridine à des patients ne marchant plus ou à des patients ne présentant pas encore de troubles de la marche mais souffrant d'autres troubles qui pourraient être améliorés par la Fampridine.

VIII. Accompagnement des patients

La prise en charge de la SEP est complexe, et les traitements évoluent régulièrement ces dernières années. De plus, tout au long de l'évolution de leur maladie les patients seront potentiellement confrontés à des changements de traitement. Il est donc important d'accompagner le patient dans son traitement ; d'autant plus que beaucoup d'entre eux sont anxieux.

Nous verrons donc ce qui est actuellement fait en ce qui concerne l'accompagnement et l'éducation du patient. J'ai ensuite travaillé sur l'élaboration d'une plaquette d'information destinée aux patients à qui un traitement par FAMPYRA® est proposé, comme cela a notamment été fait pour un médicament apparu récemment, le Fingolimod (GILENYA®).

A. Administration des spécialités auto-injectables

Avant tout, il est important de s'assurer que le patient a bien compris sa maladie, ainsi que l'intérêt du traitement qui lui a été prescrit. Si le patient est sensibilisé à l'intérêt du traitement, l'observance sera meilleure.

Il doit également savoir que c'est un traitement à long terme, et qu'une bonne observance permettra une efficacité optimale de celui-ci.

a) Réalisation de l'injection

Pour une meilleure autonomie, il est proposé aux patients de réaliser eux-mêmes les injections. Pour cela, un(e) infirmier(e) formera le patient et/ou un aidant du patient à la réalisation de ces injections.

L'éducateur explique au patient à l'aide de la notice comment réaliser l'injection, puis effectue une démonstration. C'est l'éducateur qui réalisera la première injection, puis le patient et/ou l'aidant effectuera les suivantes sous la surveillance de l'éducateur, avant de les laisser les réaliser seuls quand il les juge aptes.

Celui-ci reviendra après quelques semaines pour s'assurer que les injections sont toujours effectuées correctement, et si besoin apportera les corrections nécessaires.

Les gestes seront spécifiques à chaque traitement, et fonction du dispositif d'aide à l'injection utilisé par le patient (différents stylos injecteurs existent pour chaque traitement), mais les grandes étapes à respecter sont les mêmes quel que soit le traitement :

- veiller à travailler dans des conditions aseptiques
- préparer tout le matériel nécessaire sur un plan de travail propre
- se laver les mains
- préparer la solution à injecter
- préparer le stylo injecteur
- adapter la seringue sur le stylo injecteur
- repérer et nettoyer le site d'injection
- réaliser l'injection : respecter un délai de 10 secondes après le déclenchement de l'injection avant de retirer le stylo, afin d'injecter la totalité de la dose
- éliminer les DASRI en toute sécurité
- remplir le carnet d'injection : noter la date et le site d'injection utilisé afin de vérifier la rotation des sites d'injection et ainsi éviter de piquer au même endroit dans un intervalle de temps trop court.

b) Oubli d'une injection

Afin d'éviter tout oubli, il est conseillé aux patients de réaliser les injections toujours à la même heure, de préférence le soir, et pour le REBIF® toujours les trois mêmes jours de la semaine, avec au moins 48h d'intervalle.

En cas d'oubli, il ne faut en aucun cas injecter une double dose pour compenser la dose oubliée. L'injection doit être réalisée dès que l'oubli est constaté. L'injection suivante sera réalisée 24h plus tard pour la COPAXONE®, une semaine plus tard pour l'AVONEX® et 48h plus tard pour les autres IFN β afin de conserver le schéma d'administration classique.

c) Gestion des effets indésirables des traitements

Concernant le syndrome pseudo grippal, le patient prendra du Paracétamol en prévention 1h avant et 3h après l'injection. En cas d'inefficacité, il pourra prendre de l'ibuprofène.

Afin d'éviter la survenue de troubles cutanés, il est conseillé d'utiliser les auto-injecteurs, avec lesquels les réactions au site d'injection sont moins fréquentes.

Il faudra également :

- veiller à réaliser l'injection dans des conditions aseptiques.
- changer de site d'injection lors de chaque administration, et penser à noter le site et la date d'injection sur le carnet fourni avec le produit.

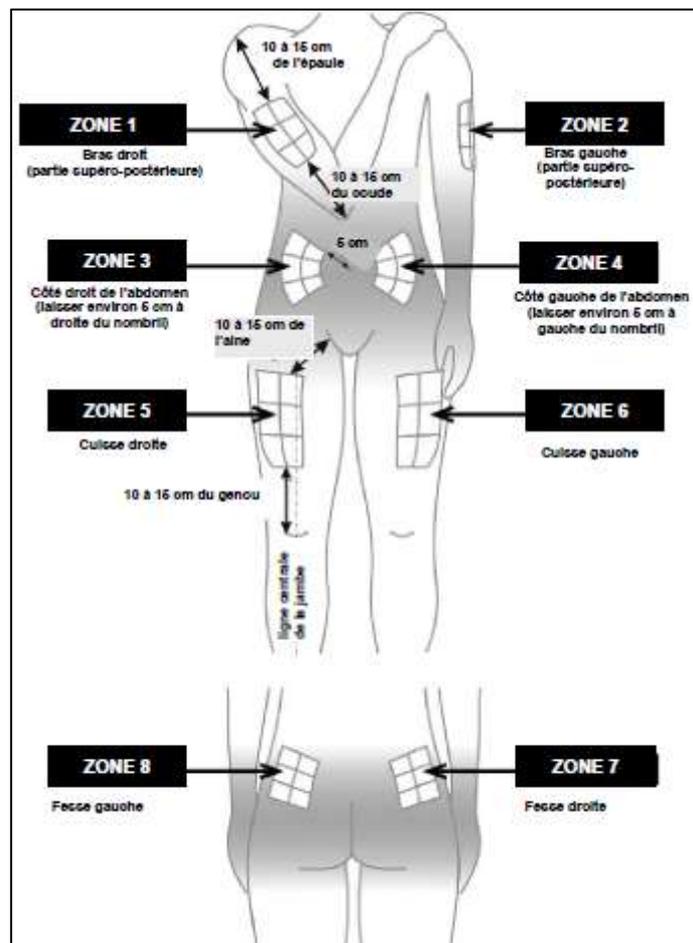


Figure 34 : Schéma représentant la rotation des sites d'injection

- ne pas réaliser l'injection sur une peau lésée, une zone douloureuse, etc...
- utiliser des aiguilles de longueur adaptées, et veiller à injecter le produit suffisamment profondément. Une injection trop superficielle augmente le risque de réaction due au produit lui-même ; l'utilisation des auto-injecteurs diminue ce risque.
- pour les spécialités conservées au réfrigérateur (AVONEX®, REBIF®, COPAXONE®), les mettre à température ambiante une demi-heure à une heure avant l'injection afin d'éviter la douleur à l'injection.
- hydrater la peau au niveau des zones d'injection.
- appliquer des crèmes types OSMOGEL®, HOMEOPASMINE®, etc... si nécessaire.

d) Élimination des aiguilles

Les aiguilles sont des DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux). Elles ne doivent jamais être éliminées dans des poubelles classiques avec les

ordures ménagères, ni dans des bouteilles en plastique, mais doivent être éliminées dans le collecteur réservé à cet effet, fourni par la pharmacie. Les collecteurs pourront ensuite être confiés à l'infirmièr(e) libéral(e), à la pharmacie, au centre hospitalier, au médecin traitant, aux déchetteries acceptant les aiguilles, voire à un laboratoire d'analyse médicale.

B. En voyage

Aucune destination n'est interdite, mais les patients sensibles au phénomène d'Uhthoff devront prendre des précautions en ce qui concerne les destinations de forte chaleur. Il faudra veiller à s'hydrater, se protéger de la chaleur et se rafraîchir régulièrement.

Concernant les traitements, ils devront être transportés dans leur emballage d'origine pour faciliter leur identification, et dans des conditionnements isothermes s'ils sont thermosensibles.

Le patient devra veiller à emporter une quantité suffisante de médicaments, et à avoir une ordonnance avec lui pour justifier de la possession de tels produits. Si le voyage a lieu hors de l'Union Européenne, il devra également avoir en sa possession un certificat rédigé par le neurologue, indiquant la spécialité prescrite, sa dénomination commune internationale, la posologie, la quantité exacte de médicaments et de matériel transportés, et une attestation rédigée en anglais ou dans la langue du pays de voyage, qui indique que le patient a besoin du traitement transporté en raison de son état de santé.

En cas de voyage en train ou en avion, il est recommandé d'organiser le voyage avec la compagnie de transport, et en cas de long trajet, le patient pourra demander à placer ses traitements sensibles à la chaleur dans un réfrigérateur. Sinon, il devra garder son traitement sur lui et veiller aux conditions de stockage.

C. Les poussées

Il est important que le patient comprenne ce qu'est une poussée, et comment celle-ci peut se manifester pour pouvoir en repérer la survenue. Il devra également savoir différencier une poussée d'une pseudo-poussée, qui correspond à la survenue de symptômes neurologiques dans un contexte de fièvre, d'un effort physique, d'une exposition à la chaleur, c'est-à-dire un phénomène d'Uhthoff ; ou encore en cas d'infection ou, chez la femme en cas de période prémenstruelle ou menstruelle, et cédant lorsque ce changement physiologique revient à la normale.

Il devra par la suite savoir comment réagir face à une poussée :

- contacter le service de neurologie ou le neurologue de ville qui le suit.
- réaliser le bilan pré-bolus prescrit avant l'hospitalisation (bilan biologique avec NFS, protéine C réactive et BU)
- hospitalisation avec ou sans relai au domicile pour réalisation des bolus de corticoïdes, afin d'accélérer la récupération.

D. Mesures hygiéno-diététiques

1. Généralités

Aucun régime particulier n'est recommandé. Il faudra veiller à avoir une bonne hygiène de vie (pas d'alcool ni de tabac, etc...), une alimentation variée, équilibrée afin d'éviter toute carence source de fatigue, ou la survenue d'un surpoids ou d'une obésité qui pourrait gêner la mobilité.

La majorité des patients étant sensibles à la chaleur, ils devront éviter les fortes chaleurs (salle de bain surchauffée, régions ensoleillées très chaudes, sauna, etc...).

Lors de la mise en place d'une corticothérapie dans le cadre d'une poussée, il est recommandé aux patients d'observer un régime pauvre en sel et en sucres.

La constipation étant chose fréquente chez les patients atteints de SEP, il est recommandé de pratiquer une activité physique régulière adaptée, de bien s'hydrater, d'éviter la consommation d'aliments ralentissant le transit (riz blanc, pommes de terres, etc...) et de favoriser les aliments riches en fibres (légumes verts, pain de son, etc...).

Enfin, concernant le risque d'infections urinaires, les patients doivent s'hydrater suffisamment, uriner fréquemment, et lutter contre la constipation.

Les patients réalisant des sondages intermittents devront se sonder au moins six fois par jour afin d'éviter une stase urinaire.

2. Activité physique

Contrairement aux idées reçues, la pratique du sport est recommandée chez les patients atteints de SEP. Celui-ci peut être bénéfique pour le maintien de l'équilibre, l'amélioration de l'endurance et la résistance à l'effort, le bien être, le transit intestinal, les liens sociaux, etc... Cependant, l'activité doit être adaptée et personnalisée en raison de la fatigue du patient.

Le site internet SEP et sport (<http://sepetsport.fr>) est dédié à l'activité physique chez les patients atteints de SEP.

Ce site, dans lequel interviennent un médecin spécialiste en MPR, un kinésithérapeute, un professeur d'activité physique adaptée et un ergothérapeute, informe les patients sur les activités physiques et sportives adaptées à leur pathologie. On y retrouve des conseils, mais également de nombreuses vidéos expliquant comment mettre en place des exercices simples à réaliser chez soi, avec ou sans matériel.

E. Associations et réseaux de soin

De nombreuses associations consacrées à la SEP existent. Elles ont divers rôles, dont une participation à l'information et à l'accompagnement des patients et leur entourage, le soutien et la promotion de la recherche sur la SEP en réalisant des appels au don, la sensibilisation du grand public à la maladie, la diffusion d'informations les plus pertinentes sur les avancées médicales, scientifiques et thérapeutiques, et pour certaines d'entre elles, la représentation et la défense des patients devant les instances. Les associations de patients peuvent également fournir un soutien psychologique aux patients.

Parmi elles, on peut citer l'AFSEP (Association Française des Sclérosés en Plaques), l'UNISEP (Union pour la lutte contre la sclérose en plaques), la fondation ARSEP (fondation pour l'aide à la recherche sur la sclérose en plaques) et la LFSEP (Ligue Française contre la Sclérose en Plaques).

Des réseaux existent également, chacun couvrant une région particulière. Pour la région Nord Pas-de-Calais, la Somme et l'Aisne, il s'agit du réseau G-SEP (Groupe septentrional d'études et de recherche sur la SEP). Il s'adresse à la fois aux patients et à leur entourage, ainsi qu'aux professionnels de santé. Son but est d'améliorer la prise en charge médicale, paramédicale et sociale des personnes atteintes de SEP. Les fondements de ce réseau sont : l'égalité, la proximité, la disponibilité et la qualité des soins pour le patient.

La maison de la SEP :

Dans le cadre de la semaine nationale contre la sclérose en plaques qui a lieu chaque année, a été organisée dans plusieurs grandes villes de France La Maison de la SEP. Le but de cet évènement est d'informer les patients et leur famille sur la SEP, et de leur permettre de rencontrer des professionnels de santé, des assistants sociaux, des psychologues, des associations de patients et d'autres patients.

Mieux vivre avec la SEP :

Les patients pourront également retrouver de nombreuses informations et de nombreuses réponses aux questions qu'ils pourraient être amenés à se poser, sur un site internet dédié aux patients atteints de SEP : Mieux vivre avec la SEP (<http://www.mieux-vivre-avec-la-sep>).

C'est un site complet, mis à jour régulièrement, où les patients peuvent obtenir :

- des informations et des conseils d'experts,
- des explications simples pour mieux comprendre leur maladie et leur traitement,
- des conseils pratiques concernant leur vie au quotidien, au travail, en vacances, etc...
- des informations sur l'actualité concernant la maladie
- des informations sur certaines démarches à effectuer : pour bénéficier de l'ALD et de certaines aides financières (allocations pour adulte handicapé, etc...), pour faire reconnaître leur handicap, etc...
- des informations sur les réseaux et associations auxquels les patients pourraient faire appel.

F. Plaquette d'information sur le FAMPYRA® adressée aux patients

Le but de cette plaquette était d'informer le patient sur le traitement qui leur est proposé : Qu'est-ce que le FAMPYRA® ? Comment s'effectue l'instauration du traitement ? Comment gérer son traitement ? Quel est le suivi ? etc...

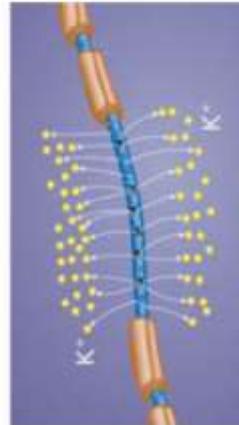
Mon traitement par FA



C'est un traitement symptomatique des troubles des patients atteints de Sclérose en Plaques (SEP). Dans la SEP, on observe une fuite d'ions au niveau des neurones atteints. La Fampridine (FAMPYRA®) agit sur les neurones et diminue la fuite d'ions, ce qui améliore la conduction nerveuse.



sans FAMPYRA®



avec F

Le traitement doit être instauré et suivi tous les jours par votre neurologue, spécialiste de la SEP.

L'efficacité du traitement apparaît dès les 14 jours.

Les effets indésirables du FAMPYRA® ?

Troubles urinaires

maux de tête, vertiges, douleurs dorsales, maux de dos, fatigue, troubles du sommeil, troubles digestifs, engourdissements

Crises d'épilepsie

Les effets indésirables peuvent être gérés, parlez-en à votre neurologue ou à votre pharmacien.

En cas d'effets indésirables gênants, prévenez votre neurologue.

Le traitement doit être instauré et suivi tous les jours par votre neurologue, à chaque consultation.

L'efficacité et l'intérêt du traitement seront évalués lors de l'instauration du traitement.

Comment prendre FAMPYRA®?

1 comprimé 2 fois par jour, à 12h d'intervalle
 A jeun (1h30 avant ou après un repas)
 Avec un grand verre d'eau, sans mâcher, coupe comprimés



Par exemple: 7h-19h ou 10h-22h en fonction de votre vie

En cas d'oubli



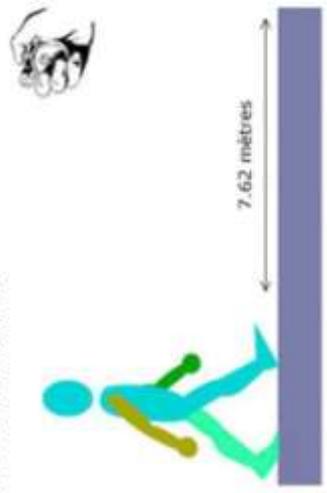
Ne jamais doubler la dose!
 Je peux prendre le comprimé oublié dans les 6 heures
 à 1h30 de tout repas, et je prends le comprimé habituelle.

L'amélioration de la marche sera meilleure si vous continuez :
 - à utiliser votre aide à la marche (releveurs, cannes etc,...) afin d'éviter les chutes,
 - les séances de kiné pluri hebdomadaires.

Il existe également des programmes de rééducation

Comment évaluer le traitement?

Le neurologue vérifie :
 - la marche
 - l'absence de risque dans mon traitement
 - l'absence d'épilepsie
 - le poids
 - la durée sur environ 8 mètres



Le patient est ensuite mis en place pour 2 semaines.

Le neurologue évalue :
 - la marche
 - les bénéfices que je constate, les effets secondaires
 - les ressentis

ces paramètres, il me proposera de continuer

Conclusion

La SEP est donc une maladie complexe, dont le traitement repose actuellement sur la prise en charge des poussées et le ralentissement de l'évolution.

Depuis les années 1990, décennie marquée par l'apparition du premier immunomodulateur, la prise en charge de la SEP n'a cessé d'évoluer. Cependant, les patients souffrant de SEP progressive ne bénéficient encore actuellement d'aucun traitement. C'est pourquoi la recherche s'évertue à explorer tous les aspects du développement de la maladie : inflammation, auto-immunité, stress oxydatif, neuroprotection, remyélinisation. C'est dans ce contexte que de nouvelles molécules sont apparues ces dernières années, ou sont actuellement en cours de développement.

La question qui se pose maintenant est celle de l'évolution de la stratégie thérapeutique. En effet, il va falloir déterminer les meilleures combinaisons thérapeutiques pour améliorer l'efficacité des traitements.

L'évolution de la maladie étant potentiellement grave malgré les traitements dont nous disposons à ce jour, il est important de traiter les divers symptômes dont souffrent les patients afin de leur assurer une qualité de vie la meilleure possible. C'est dans cette optique qu'a été développé un traitement symptomatique des troubles de la marche, Fampridine, qui a pour but, en complément des mesures de rééducation adaptées, de limiter le handicap.

Dans la même lignée, un traitement dérivé du cannabis, le SATIVEX®, devrait être mis sur le marché prochainement pour soulager les contractures sévères des patients atteints de SEP.

Ce travail aura permis de faire un point sur ce qui existe à ce jour dans la prise en charge de la SEP, et de présenter les différents axes des recherches actuellement en cours.

Il aura également permis de montrer l'intérêt du traitement par Fampridine, et de préciser sa place dans un programme global de prise en charge des troubles de la marche.

La plaquette d'information destinée aux patients a pour but de leur expliquer concrètement ce traitement (mise en place, gestion du traitement, etc....) et de répondre à leurs potentielles interrogations à propos de celui-ci.

Il serait maintenant intéressant d'évaluer la pertinence de cette plaquette : est-elle complète ? compréhensible par tous ? etc...

Annexes

Annexe 1 : Systèmes fonctionnels

Fonction pyramidale	
Normale	0
Perturbée sans handicap	1
Handicap minimal	2
Paraparésie ou hémiparésie faible à modérée ; monoparésie sévère	3
Paraparésie ou hémiparésie marquée ; quadriparésie modérée ; ou monoplégie	4
Paraplégie, hémiparésie ou quadriparésie marquée	5
Quadriplégie	6
Inconnue	V

Fonction cérébelleuse	
Normale	0
Perturbée sans handicap	1
Ataxie débutante	2
Ataxie du tronc ou d'un membre modérée	3
Ataxie sévère touchant tous les membres	4
L'ataxie ne permet plus la réalisation de mouvements coordonnés	5
Inconnue	V
Signe à porter après le grade lorsque la faiblesse (niveau 3 ou plus sur la cotation de la fonction pyramidale) perturbe l'évaluation	X

Fonction du tronc cérébrale	
Normale	0
Examen anormal, pas de gêne fonctionnelle	1
Nystagmus modéré ou autre handicap modéré	2
Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire marquée ou handicap modéré au niveau d'autres nerfs crâniens	3
Dysarthrie ou autre handicap marqué	4
Dans l'impossibilité d'avaler ou de parler	5
Inconnue	V

Fonction sensitive	
Normale	0
Perception des vibrations ou reconnaissance de figures dessinées sur la peau seulement diminuée	1
Légère diminution de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position et/ou diminution modérée de la perception des vibrations (ou de figures dessinées) sur 3 ou 4 membres	2
Diminution modérée de la sensibilité au toucher, à la douleur ou du sens de la position et/ou perte de la perception des vibrations sur 1 ou 2 membres ; ou diminution légère de la sensibilité au toucher ou à la douleur dans tous les tests proprioceptifs dans 3 ou 4 membres	3
Diminution marquée de la sensibilité au toucher ou à la douleur ou perte de la perception proprioceptive, isolées ou associées, dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou diminution sévère de la perception proprioceptive dans plus de 2 membres	4
Perte de la sensibilité dans 1 ou 2 membres ; ou diminution modérée de la sensibilité au toucher ou à la douleur et/ou perte de la sensibilité proprioceptive sur la plus grande partie du corps en dessous de la tête	5
Perte de la sensibilité en dessous de la tête	6
Inconnue	V

Transit intestinal et fonction urinaire	
Normal	0
Rétention urinaire légère ou rares mictions impérieuses	1
Rétention urinaire modérée et mictions impérieuses fréquentes ou incontinence urinaire rare ; constipation ou épisodes diarrhéiques	2
Incontinence urinaire fréquente	3
Nécessité d'une cathétérisation pratiquement constante	4
Incontinence urinaire	5
Incontinence urinaire et fécale	6
Inconnue	V

Fonction visuelle	
Normale	0
Scotome et/ou acuité visuelle supérieure à 0,7	1
Œil atteint avec large scotome, ou diminution modérée du champ visuel mais avec une acuité visuelle maximale (avec correction) de 0,2 ou 0,3	2
Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 0,1 à 0,2 ; ou niveau 3 et acuité maximale de l'autre œil de 0,3 ou moins	3
Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel et acuité visuelle maximum (avec correction) de 0,1 à 0,2 ; ou niveau 3 et acuité visuelle maximale de l'autre œil de 0,3 ou moins	4
Œil le plus atteint avec acuité visuelle maximale (avec correction) inférieur à 0,1 ; ou niveau 4 et acuité visuelle maximale de l'autre œil de 0,3 ou moins	5
Niveau 5 plus acuité visuelle maximale du meilleur œil de 0,3 ou moins	6
Inconnue	V
A utiliser dans les niveaux 0 à 6 lorsqu'il existe une pâleur temporale	X

Fonction cérébrale	
Normale	0
Altération isolée de l'humeur (n'interfère pas avec le score EDSS)	1
Diminution légère de l'idéation	2
Diminution modérée de l'idéation	3
Diminution marquée de l'idéation (« chronic brain syndrome » modéré)	4
Démence ou « chronic brain syndrome » sévère ou « incompetent »	5
Inconnue	V

Autres fonctions	
Pas d'altération	0
Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP (à spécifier)	1
Inconnue	V

Annexe 2 : Echelle de cotation du handicap (échelle EDSS)

- 0 Examen neurologique normal (tous les systèmes fonctionnels à 0 ; le niveau du SF cérébral peut-être coté à 1).
- 1.0 Pas de handicap, signes minimum dans un des SF (c'est-à-dire niveau 1 sauf SF cérébral).
- 1.5 Pas de handicap, signes minimum au niveau de plus d'un des SF (plus d'un niveau 1 à l'exclusion du SF cérébral).
- 2.0 Handicap minimum au niveau d'un des SF (un niveau 2, les autres à 0 ou 1).
- 2.5 Handicap minimum au niveau de 2 SF (deux niveaux 2, les autres à 0 ou 1).
- 3.0 Handicap modéré au niveau d'un SF (un SF à 3, les autres à 0 ou 1, ou handicap léger au niveau de 3 ou 4 SF (3-4SF à 2, les autres à 0 ou 1)), pas de problème de déambulation.
- 3.5 Pas de problème de déambulation mais handicap modéré au niveau d'un SF (un niveau à 3), et un ou deux SF à 2 ; ou deux SF à 3 ; ou cinq SF à 2.
- 4.0 Pas de problème de déambulation (sans aide), indépendant, debout 12h par jour en dépit du handicap relativement sévère consistant en un SF à 4 (les autres à 0 ou 1), ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500m sans aide et sans repos.
- 4.5 Déambulation sans aide, debout la plupart du temps durant la journée, capable de travailler une journée entière, peut cependant avoir une limitation dans une activité complète ou réclamer une assistance minimale ; handicap relativement sévère, habituellement caractérisé par un SF à 4 (les autres à 0 ou 1) ou l'association de niveaux inférieurs dépassant les limites des grades précédents. Capable de marcher 300m sans aide et sans repos.
- 5.0 Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 200m ; handicap suffisamment sévère pour altérer les activités de tous les jours. (Habituellement les SF sont : un à 5, les autres à 0 ou 1 ; ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
- 5.5 Déambulation sans aide ou repos sur une distance d'environ 100m ; handicap suffisant pour exclure toute activité complète au cours de la journée.
- 6.0 Aide unilatérale (canne, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100m avec ou sans repos intermédiaire.
- 6.5 Aide permanente et bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20m sans s'arrêter.
- 7.0 Ne peut marcher plus de 5m avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant ; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert ; est au fauteuil roulant moins de 12h par jour.
- 7.5 Incapable de faire quelques pas ; strictement confiné au fauteuil roulant ; a parfois besoin d'une aide pour le transfert ; peut faire avancer lui-même son fauteuil ; ne peut y rester toute la journée ; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique.
- 8.0 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.
- 8.5 Confiné au lit la majeure partie de la journée, garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires.
- 9.0 Patient grabataire ; peut communiquer et manger.
- 9.5 Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer.
- 10.0 Décès lié à la SEP.

Annexe 3 : MSWS-12 (The 12-item multiple sclerosis walking scale)

C'est une échelle d'évaluation de la marche, évaluée par le patient lui-même grâce à un auto-questionnaire.

Le questionnaire comprend 12 items concernant :

- la fonction motrice : à quel point le patient est-il gêné pour marcher, courir, monter les escaliers, se tenir debout, garder son équilibre ?
- la qualité de la marche : la distance parcourue, l'effort nécessaire à la marche, la souplesse, la nécessité d'utiliser une aide pour se déplacer, la concentration requise pour marcher.

Les résultats obtenus varient de 12 à 60 et sont transformés en scores allant de 0 (aucun handicap) à 100 (handicap maximal).

Échelle de mobilité chez les patients atteints de SEP					
Ces deux dernières semaines dans quelle mesure, votre sclérose en plaques a-t-elle...	Pas du tout	Un peu	Modérément	Sensiblement	Extrêmement
Limité votre capacité à marcher ?	1	2	3	4	5
Limité votre capacité à courir ?	1	2	3	4	5
Limité votre capacité à monter et à descendre les escaliers ?	1	2	3	4	5
Rendu la position debout plus difficile lorsque vous faites des choses ?	1	2	3	4	5
Affecté votre équilibre lorsque vous êtes debout ou que vous marchez ?	1	2	3	4	5
Limité votre distance de marche ?	1	2	3	4	5
Augmenté l'effort nécessaire à la marche ?	1	2	3	4	5
Rendu un appui nécessaire pour vos déplacements à l'intérieur (par exemple, vous tenir aux meubles, utiliser une canne, etc.) ?	1	2	3	4	5
Rendu un appui nécessaire pour vos déplacements à l'extérieur (par exemple utiliser une canne, un déambulateur, etc.) ?	1	2	3	4	5
Ralenti votre marche ?	1	2	3	4	5
Affecté la souplesse avec laquelle vous pouvez marcher ?	1	2	3	4	5
Obligé(e) à vous concentrer sur l'action de marcher ?	1	2	3	4	5

Annexe 4 : Echelle d'Ashworth modifiée

Elle évalue le niveau de spasticité du patient.

Echelle d'Ashworth modifiée	
0	Pas d'augmentation du tonus musculaire
1	Augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'un relâchement ou par une résistance minime à la fin du mouvement
1+	Augmentation discrète du tonus musculaire se manifestant par un ressaut suivi d'une résistance minime perçue sur moins de la moitié de l'amplitude articulaire
2	Augmentation plus marquée du tonus musculaire touchant la majeure partie de l'amplitude articulaire, l'articulation pouvant être mobilisée facilement
3	Augmentation importante du tonus musculaire rendant la mobilisation passive difficile
4	L'articulation concernée est fixée en flexion ou en extension (abduction ou adduction)

Annexe 5 : Echelle MSIS-29 (Multiple Sclerosis Impact Scale)

C'est une échelle permettant d'évaluer la qualité de vie.

9 questions concernent l'état psychique du malade, et 20 concernent les capacités motrices.

Plus le score est élevé, plus le retentissement de la maladie sur la qualité de vie est important, et la qualité de vie mauvaise.

Au cours des 2 dernières semaines, dans quelles mesures votre SEP a restreint votre capacité à :	Pas du tout	Un peu	Moyennement	Beaucoup	Enormément
1. Effectuer des tâches exigeant des efforts physiques?	1	2	3	4	5
2. Serrer fort un objet (ex: tourner un robinet)?	1	2	3	4	5
3. Porter quelque chose?	1	2	3	4	5
Au cours des 2 dernières semaines, dans quelles mesures avez-vous été gêné par :					
4. Des problèmes d'équilibre?	1	2	3	4	5
5. Des difficultés pour vous déplacer à l'intérieur?	1	2	3	4	5
6. La maladresse?	1	2	3	4	5
7. La raideur?	1	2	3	4	5
8. Une sensation de bras et/ou jambes lourds?	1	2	3	4	5
9. Des tremblements des bras ou des jambes?	1	2	3	4	5
10. Des spasmes dans les membres?	1	2	3	4	5
11. Votre corps qui ne fait pas ce que vous voulez?	1	2	3	4	5
12. La nécessité de dépendre des autres pour qu'ils fassent des choses à votre place?	1	2	3	4	5
13. Des limitations dans vos activités sociales et loisirs à la maison?	1	2	3	4	5
14. Etre coincé à la maison plus que vous le souhaitez?	1	2	3	4	5
15. Des difficultés à vous servir de vos mains pour des tâches quotidiennes?	1	2	3	4	5
16. L'obligation de diminuer le temps passé à travailler ou faire d'autres activités quotidiennes?	1	2	3	4	5

17. Des problèmes pour utiliser les transports (voiture, bus, train, taxi, etc...)?	1	2	3	4	5
18. Le fait de passer plus de temps pour faire quelque chose?	1	2	3	4	5
19. La difficulté à faire des choses spontanées (sortir spontanément, etc...)?	1	2	3	4	5
20. Une envie pressante d'aller aux toilettes?	1	2	3	4	5
21. Le fait de ne pas vous sentir bien?	1	2	3	4	5
22. Des problèmes de sommeil?	1	2	3	4	5
23. Une fatigue mentale?	1	2	3	4	5
24. Des inquiétudes liées à la SEP?	1	2	3	4	5
25. Le fait de vous sentir anxieux(se) ou tendu?	1	2	3	4	5
26. Le fait de vous sentir irritable, impatient ou facilement en colère?	1	2	3	4	5
27. Des difficultés à vous concentrer?	1	2	3	4	5
28. Un manque de confiance en vous?	1	2	3	4	5
29. Le fait de vous sentir déprimé?	1	2	3	4	5

Annexe 6 : Echelle FSS (Fatigue Severity Scale)

Cette échelle évalue le niveau de fatigue des patients, et permet notamment de différencier la fatigue et la dépression.

Les patients doivent noter les différentes phrases de 1 à 7 en fonction de leur état, sachant que 1 correspond à « je ne suis pas du tout d'accord » et 7 à « je suis tout à fait d'accord ».

Au cours de la semaine précédente, j'ai trouvé que :	Score						
1. Ma motivation est plus basse quand je suis fatigué(e)	1	2	3	4	5	6	7
2. Faire de l'exercice me fatigue.	1	2	3	4	5	6	7
3. Je suis facilement fatigué(e).	1	2	3	4	5	6	7
4. La fatigue a des conséquences sur mon fonctionnement physique.	1	2	3	4	5	6	7
5. La fatigue me cause des problèmes fréquents.	1	2	3	4	5	6	7
6. La fatigue me contraint à un effort physique soutenu.	1	2	3	4	5	6	7
7. La fatigue me pose des problèmes quant à certaines tâches ou certaines responsabilités.	1	2	3	4	5	6	7
8. La fatigue est parmi les 3 symptômes qui me posent le plus de problèmes.	1	2	3	4	5	6	7
9. La fatigue interfère avec mon travail, ma famille et ma vie sociale.	1	2	3	4	5	6	7

Annexe 7 : Echelle de qualité de vie SF 12 (Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey)

Le test SF-12 est une version abrégée du «Medical Outcomes Study Short-Form General Health Survey» (SF-36) ne comportant que 12 questions sur les 36.

Ce questionnaire a pour but d'évaluer la façon dont les patients perçoivent leur état de santé et leur qualité de vie. Il permet d'obtenir un score de qualité de vie mental et social, et un score de qualité de vie physique.

1. En général, diriez-vous que votre santé est :

- Excellente
- Très bonne
- Bonne
- Moyenne
- Mauvaise

Les questions 2 et 3 portent sur les activités que vous pourriez avoir à faire au cours d'une journée normale. Votre état de santé vous limite-t-il ...

2. Dans les activités physiques modérées, comme déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules ou au golf ?

- Votre état de santé vous limite beaucoup
- Votre état de santé vous limite un peu
- Votre état de santé ne vous limite pas du tout

3. Pour monter plusieurs étages à pieds.

- Votre état de santé vous limite beaucoup
- Votre état de santé vous limite un peu
- Votre état de santé ne vous limite pas du tout

Au cours des 2 dernières semaines, à quelle fréquence avez-vous eu l'une ou l'autre des difficultés suivantes au travail ou dans vos activités quotidiennes à cause de votre état de **santé physique** ?

4. Avez-vous accompli moins de choses que vous l'auriez souhaité ?

- En permanence
- Une bonne partie du temps
- De temps en temps
- Rarement
- Jamais

5. Avez-vous du arrêter de faire certaines activités ?

- En permanence
- Une bonne partie du temps
- De temps en temps
- Rarement
- Jamais

Au cours des 2 dernières semaines, à quelle fréquence avez-vous eu l'une ou l'autre des difficultés suivantes au travail ou dans vos activités quotidiennes à cause de votre état **moral** (comme le fait d'être déprimé ou anxieux) ?

6. Avez-vous accompli moins de choses que vous l'auriez souhaité ?

- En permanence
- Une bonne partie du temps
- De temps en temps
- Rarement
- Jamais

7. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?

- En permanence
- Une bonne partie du temps
- De temps en temps
- Rarement
- Jamais

8. Au cours des 2 dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles gêné(e) dans vos activités habituelles ?

- Pas du tout
- Un peu
- Moyennement
- Beaucoup
- Enormément

9. Au cours des 2 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?

- En permanence
- Une bonne partie du temps

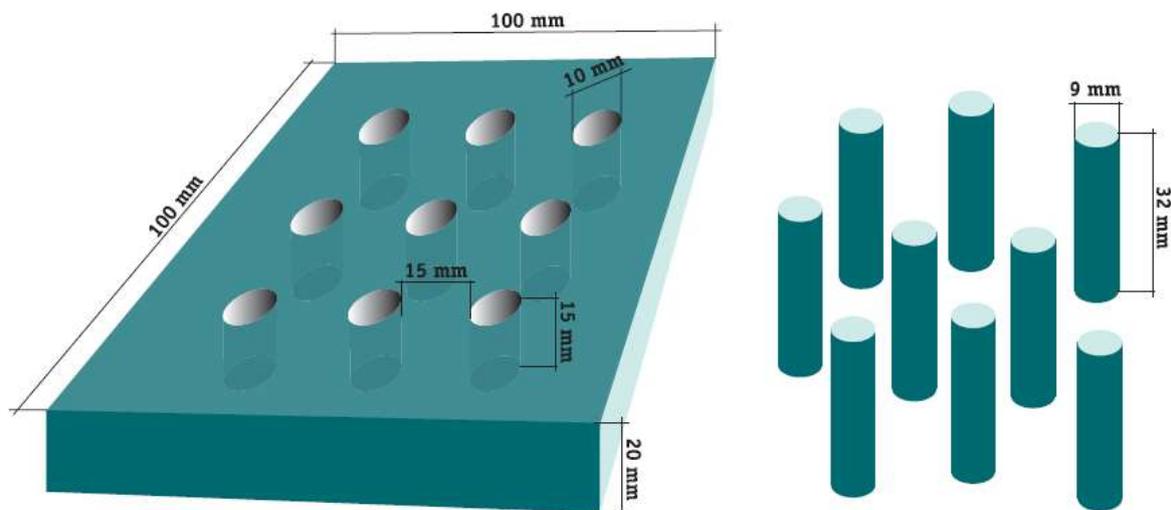
- De temps en temps
 - Rarement
 - Jamais
10. Au cours des 2 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ?
- En permanence
 - Une bonne partie du temps
 - De temps en temps
 - Rarement
 - Jamais
11. Au cours des 2 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e)?
- En permanence
 - Une bonne partie du temps
 - De temps en temps
 - Rarement
 - Jamais
12. Au cours des 2 dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé physique ou émotionnel vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille et vos connaissances ?
- En permanence
 - Une bonne partie du temps
 - De temps en temps
 - Rarement
 - Jamais

Le score de santé physique est obtenu à partir des questions 1, 2, 3, 4, 5 et 8.

Le score de santé mentale est obtenu à partir des questions 6, 7, 9, 10, 11 et 12.

Annexe 8 : Test Nine Holes Peg (NPH) = Test des 9 chevilles

C'est un test de préhension validé dans la SEP, afin d'évaluer l'atteinte des membres supérieurs.



Le patient est assis, à table face au dispositif. Il place une à une les neuf chevilles dans les neuf trous, puis les retire une à une le plus rapidement possible pendant que l'examineur chronomètre cette épreuve. Un temps maximum de trois minutes est imparti (la normale étant d'environ 18 secondes). Le test est réalisé à deux reprises pour chaque main.

Bibliographie

1. Fédération Française de Neurologie. Sclérose en plaques. <http://www.ffn-neurologie.org/grand-public/maladies/scleroses-en-plaques/article.phtml?id=rc%2ffr%2fffn-neurologie%2fhtm%2fArticle%2f2011%2f20110406-153553-912> , consulté le 30 juillet 2013
2. Ligue française contre la sclérose en plaques. Chiffres et prévalence. <http://www.ligue-sclerose.fr/Comprendre-la-SEP/Chiffres-et-prevalence>, consulté le 15 juin 2013
3. Ouallet J-C, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. EMC-Neurologie. 2004 ; 1 : 415-457
4. Brassat D. Physiopathologie de la sclérose en plaques. Presse Med. 2010 ; 39(3) : 341-348
5. Inserm. La SEP : une maladie multifactorielle. <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/la-sclerose-en-plaques-sep/la-sep-une-maladie-multifactorielle>, consulté le 27 juin 2013
6. Fugger L, Friese M-A, Bell J-I. From genes to function : the next challenge to understanding multiple sclerosis. Nat Rev Immunol. 2009;9:408-4017
7. Fromont A, Moreau T. Epidémiologie de la sclérose en plaques. La Lettre de la Fondation ARSEP. 2011 ; 72 : 1-4. http://www.arsep.org/library/media/other/la_lettre_trimestrielle/lettre_arsep_72.pdf, consulté le 15 septembre 2013
8. Comité de pilotage des Etats généraux de la SEP. Livre blanc de la Sclérose en plaques. 2010 ; 7-8
9. Vukusic S. Prévenir la sclérose en plaques : un objectif réaliste?. Rev Neurol. 2012 ; 168(11) : 836-845
10. Pierrot-Deseilligny C. Sclérose en plaques. In : Compte rendu de congrès : American Academy of Neurology. 2012 Apr 21-28 ; New Orleans. Rev Neurol. 2012 ; 168 : 442-456
11. Pierrot-Deseilligny C. Sclérose en plaques. In : Compte rendu de congrès : American Academy of Neurology. 2013 ; 169 : 442-456

12. Poirier J. Le système nerveux: formation, fonction et rôle. Fondation ARSEP. http://www.arsep.org/library/media/other/recherche/systeme_nerveux_central.pdf, consulté le 13 novembre 2013
13. Inserm. Les maladies auto-immunes. <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-hematologie-pneumologie/dossiers-d-information/les-maladies-auto-immunes>; consulté le 21 novembre 2013
14. Liblau R, Kappos L, Steck A. Aspects neuro-immunologiques des affections touchant le système nerveux central et le système nerveux périphérique: encéphalomyélite allergique expérimentale. Neurologie. 1998
15. Salou M, Elong Ngonu A, Garcia A, Michel L, Laplaud D-A. Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. Rev Med Interne. 2013 ; 34(8) : 479-486
16. Vermersch P. Immunologie de la sclérose en plaques : évolution des concepts. Rev Neurol. 2008 ; 164 : 138-146
17. Comabella M, Khoury S-J. Immunopathogenesis of multiple sclerosis. Clin Immunol. 2012 ; 142 : 2-8
18. Kappos L, Bellaiche Y, Steck A, Liblau R. Sclérose en plaques. Neurologie. 1998
19. Meynieu P, Donzé C, Benoit A. Nouvelles approches des troubles de la marche dans la Sclérose en plaques. Incidence sur les techniques de rééducation. Réseau G-SEP, le 12 décembre 2013
20. Dimitri D. Sclérose en plaques : maladie inflammatoire ou dégénérative ? Neurologie.com . 2009 ; 1(4) : 105-109
21. Gout O, Bensa C, Assouad R. Actualités thérapeutiques dans la sclérose en plaques. Rev Med Interne. 2010 ; 31 : 575-580
22. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Eng J Med. 2000 ; 343 : 938-52
23. Cambier J, Masson M, Masson C. Neurologie. Elsevier Masson. 2011 ; 268-285
24. Guernion N, Le Cadet E, Tirel A, Le Galudec M, Edan G, Walter M. Manifestations neuropsychiatriques dans la sclérose en plaques : et si des symptômes psychotiques annonçaient le début de la maladie?. Presse Med. 2013 ; 42 : 1186-1195
25. De Broucker T, Papeix C. Sclérose en plaques rémittente devenant secondairement progressive. Prat Neurol. 2010 ; 1 : F15-F18
26. Gallien P, Nicolas B, Guichet A. Le point sur la sclérose en plaques. Kinesither Rev. 2012 ; 12 :17-22

27. Tourbah A, Moreau T, Lyon-Caen O. Sclérose en plaques : Guide à l'usage des patients et de leur entourage. Editions Médicales Bash. 2004 ; 45-48
28. Béthoux F. Fatigue et sclérose en plaques. Ann Readapt Med Phys. 2006 ; 49 :265-271
29. Petrillis S, Durufle A, Nicolas B, Robineau S, Kerdoncuff V, Le Tallec H et al. Influence des variations de la température sur la symptomatologie clinique dans la sclérose en plaques : étude épidémiologique. Ann Readapt Med Phys. 2004 ; 47 : 204-208
30. Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France. Œil et sclérose en plaques.
<http://www.fascicules.fr/polycopies-ophtalmologie-26.html>, consulté le 15 septembre 2013
31. Heinzlef O. Handicap moteur. Rev Neurol. 2009 ; 165 : 163-166
32. Roullet E. Evaluation clinique du suivi et de l'évolution. Rev Neurol. 2001 ; 157 : 8-9, 1121-1123
33. Couvreur G. Evaluation clinique du suivi et de l'évolution de la sclérose en plaques. Rev Neurol. 2001 ; 157 : 8-9, 1143-1151
34. La mobilité en SEP ça compte. Test d'évaluation.
<http://www.lamobiliiteensepcacompte.ca/YourMobility/AssessmentTests>, consulté le 11 septembre 2013
35. Béthoux F. Evaluation et sclérose en plaques. Ann Readapt Med Phys. 2005 ; 48 : 396-375
36. Poissant H. Quelques mesures neuropsychologiques de l'attention.
<http://www.unites.uqam.ca/tdah/pages/mesures.htm>, consulté le 15 décembre 2013
37. The rivermead mobility index.
<http://www.rehabmeasures.org/PDF%20Library/Rivermead%20Mobility%20Index.pdf>, consulté le 15 décembre 2013
38. Schluép M, Du Pasquier R. Sclérose en plaques : au-delà des traitements de première ligne. Rev Med Suisse. 2012 ; 8 : 946-949. <http://rms.medhyg.ch/numero-339-page-946.htm>, consulté le 25 septembre 2013
39. Polman C-H, Reingold S-C, Banwell B, Clanet M, Cohen J-A, Filippi M, Fujihara K, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011; 69(2) : 292-302
40. Freeman L, Louapre C, Galanaud D, Stankoff B. Imagerie du système nerveux central dans la sclérose en plaques. Presse Med. 2010 ; 39(3) : 349-358

41. Collège des Enseignants de Neurologie. Sclérose en plaques. <http://www.cen-neurologie.fr/2eme-cycle/Items%20inscrits%20dans%20les%20modules%20transversaux/Sc%C3%A9rose%20en%20plaques/article.phtml?id=54#V>, consulté le 2 août 2013
42. Science photo library. <http://www.sciencephoto.com/> ; consulté le 21 novembre 2013
43. EDMUS. Critères diagnostiques de la SEP selon MacDonald et al. http://www.edmus.org/fr/proj/ms_mcdo.html, consulté le 15 juin 2013
44. Brochet B. L'IRM est-elle utile dans le suivi des patients atteints de sclérose en plaques ? Oui. Rev Neurol. 2013 ; 169(11) : 858-863
45. Elovaara I. Early treatment in multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2011; 311: S24-S28
46. Edan G. L'IRM est-elle utile dans le suivi des patients atteints de sclérose en plaques ? Non. Rev Neurol. 2013 ; 169(11) : 864-868
47. Comité scientifique de la fondation ARSEP. 40 ans d'avancées, 40 ans d'action. Brochure destinée au patient atteint de sclérose en plaques ou à son entourage. 2009
48. Depaz R, Aboab J, Gout O. Actualités dans le diagnostic et la prise en charge de la Sclérose en plaques. Rev Med Interne. 2013 ; 34 : 625-635
49. Caudie C, Allauzen O, Bancel J, Later R. Apport de la focalisation isoélectrique des immunoglobulines G du liquid céphaloréchinien dans le bilan biologique précoce de la sclérose en plaques. Ann Biol Clin. 2000 ; 58, 2 : 187-193
50. Forzy G, Gallois P, Hautecoeur P. Sclérose en plaques et profil oligoclonal des immunoglobulines dans les larmes. Ann Biol Clin. 1999 ; 57, 2 : 240-241
51. Fédération Française de Neurologie. Potentiels évoqués. <http://www.ffn-neurologie.org/grand-public/exploration/potentiels-evoques/index.phtml>, consulté le 30 juillet 2013
52. Beddiat A, De Seze J. Neuropathie optique et sclérose en plaques : données diagnostiques et pronostiques. Rev Neurol. 2009 ; 165 : S145-S147
53. Pidoux B. Les potentiels évoqués visuels. <http://www.physio.chups.jussieu.fr/2011/TextePEV.pdf>, consulté le 30 juillet 2013
54. Brochet B. Indications thérapeutiques lors des poussées de sclérose en plaques. Rev Neurol. 2001 ; 157 : 8-9, 988-995
55. Hachulla E, Hatron P-Y, Devulder B. Détecter les maladies systémiques auto-immunes. Masson 2^e édition. 2006 ; 174-177, p226

56. Moreau T, Brunot S, Couvreur G, Fromont A. Grossesse et sclérose en plaques. *Presse Med.* 2010 ; 39(3) : 389-394
57. Besson G, Carpentier F. Nouvelles thérapeutiques de la sclérose en plaques. *Presse Med.* 1998 ; 27(39) : 2032-2035
58. Lebrun C. Les traitements de première ligne dans la sclérose en plaques. *Prat Neurol.* 2012 ; 3 : 73-89
59. Neuhaus O, Kieseier B-C, Hartung H-P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the interferon-betas, glatiramer acetate, and mitoxantrone in multiple sclerosis. 2007 ; 259 : 27-37
60. Letonturier P. La sclérose en plaques à l'heure de nouvelles options thérapeutiques. *Presse Med.* 2006 ; 35(5) : 814-815
61. Papeix C, Lubetzki C, Lyon-Caen Olivier. Traitements actuels de la sclérose en plaques. *Presse Med.* 2010 ; 39(3) : 381-388
62. Markowitz CE. Interferon-beta: mechanism of action and dosing issues. *Neurology.* 2007; 68 suppl 4: S8-S11
63. Jarnet F. Le mécanisme d'action et les effets de l'interféron β 1a dans le traitement des formes rémittentes de la sclérose en plaques. 2004. http://hosting.eila.univ-paris-diderot.fr/~juilliar/termino/Presentation_FannyJarnet.pdf, consulté le 30 septembre 2013
64. Vermersch P, De Seze J, Feriby D, Stojkovic T. Interférons et maladies neurologiques. *Rev Med Interne.* 2002 ; 23 suppl 4 : 475s-480s
65. Vermersch P. Approche pragmatique des traitements de fond dans la sclérose en plaques. *Rev Neurol.* 2009 ; 165 : F125-F131
66. BusinessWire.com. Les données présentées lors du 5e Congrès triennal organisé conjointement par l'ECTRIMS et l'ACTRIMS démontrent les nouvelles démarches scientifiques et l'engagement de Biogen Idec envers le traitement de la sclérose en plaques. 2011. <http://www.businesswire.com/news/home/20111012005692/fr/>, consulté le 26 juillet 2013
67. Masson C. Comparaison de l'efficacité de deux interférons dans le traitement de la sclérose en plaques. *Presse Med.* 2002 ; 31(25) : 1163-1164
68. Liblau R. Glatiramer acetate for the treatment of multiple sclerosis: evidence for a dual anti-inflammatory and neuroprotective role. *J Neurol Sci.* 2009; 287 Suppl 1: S17-S23

69. Schrempf W, Ziemssen T. Glatiramer acetate: mechanisms of action in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2007; 6: 469-475
70. Bensa C, Gout O. Les immunomodulateurs dans la sclérose en plaques. *Neurologie.com.* 2010 ; 2 :57-59
71. Edan G. Sclérose en plaques agressive : définition et indication thérapeutique particulière. *Presse Med.* 2004 ; 33(3) : 187-191
72. Brochet B, Ruet A. Les traitements de fond de seconde intention dans la sclérose en plaques rémittente-récurrente. *Prat Neurol.* 2012 ; 3 : 91-99
73. ANSM. Rappel des conditions de prescriptions d'Elsep et de suivi des patients. Décembre 2004. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Rappel-des-conditions-de-prescriptions-d-ELSEP-R-et-de-suivi-des-patients-Communique>, consulté le 15 novembre 2013
74. Ory S, Debouverie M, Le Page E, Pelletier J, Malikova I, et al. Utilisation de la mitoxantrone dans les formes malignes inauguraux de sclérose en plaques. Etude observationnelle de 30 cas. Evaluations cliniques et IRM à un an. *Rev Neurol.* 2008 ; 164 : 1028-1034
75. Brochet B. Mitoxantrone et sclérose en plaques : bénéfices et risques. *Rev Neurol.* 2006 ; 162 :157-159
76. Vermersch P, Zéphir H. Immunosuppression par anticorps monoclonaux dans la sclérose en plaques. *Rev Neurol.* 2007 ; 163(6-7) : 682-687
77. Tourbah A. Utilisation du natalizumab dans la sclérose en plaques : la deuxième révolution thérapeutique. *Presse Med.* 2008 ; 37 : 81-84
78. Afssaps. Mise au point sur l'utilisation de la spécialité Tysabri® 300mg (natalizumab) dans le traitement de la sclérose en plaques. 2011. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cc146aa6461948a2fc00ad5e8a08e863.pdf, consulté le 30 septembre 2013
79. Papeix C, Vukusik S, Passante N, Mrejen S, Confavreux C, Lubetzki C. Les arrêts de natalizumab en pratique clinique : étude observationnelle nationale d'une cohorte de patients traités par natalizumab et inclus dans la base de données nationale Tysedmus. *Rev Neurol.* 2012 ; 168 : A48
80. Nau J-Y. Sclérose en plaques : traitements émergents (2). *Rev Med Suisse.* 2010 ; 6 : 1162a-1163a. <http://rms.medhyg.ch/numero-251-page-1162a.htm>, consulté le 25 septembre 2013

81. The New England Journal of Medicine. Fingolimod in multiple sclerosis. 2012. <http://blogs.nejm.org/now/index.php/fingolimod-in-multiple-sclerosis/2012/01/26/>, consulté le 10 octobre 2013
82. ANSM. Point d'information : Gilenya (fingolimod) : renforcement des mesures de surveillance cardiovasculaire. 2013. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d82fbf8fb3ec0f34b19a409563d2242d.pdf, consulté le 10 octobre 2013
83. Vermersch P. Quelle place dans l'arsenal thérapeutique de la sclérose en plaques pour les nouveaux traitements par voie orale ? Neurologie.com. 2010 ; 2 : 26-27
84. Errami V, Ongagna J-C, Courtois S, Zaenker C, Gaultier C, Kopf A et al. Expérience alsacienne de patients atteints de sclérose en plaques traités par Gilenya. Rev Neurol. 2013 ; 169S : A104
85. Zephir H, De Seze J, Sénéchal O, Stojkovic T, Ferriby D, et al. Traitement des formes progressives de sclérose en plaques par la cyclophosphamide. Rev Neurol 2002 ; 158 : 65-69
86. Ait Ben Hadou E, Benomar A, Ahid S, Chatri H, Slimani C, et al. Efficacité et tolérance du cyclophosphamide dans le traitement de fond des formes progressives de la sclérose en plaques. Rev Neurol. 2009 ; 165 : 1086-1091
87. Mouly-Bandini A. Un nouvel immunosuppresseur : Cellcept. Presse Med. 2001 ; 30 : 66-67
88. Papeix C, Stankoff B. Les traitements de fond de la sclérose en plaques. <http://www.aaihp.fr/Bibliotheque/Neurologie/6.pdf>, consulté le 29 septembre 2013
89. Bourrain J-L. Diméthylfumarate : vie et survie d'un haptène. Rev Fr Allergol. 2012 ; 52 : 454-456
90. Linker R-A, De-Hyung L, Ryan S, Van Dam A-M, Conrad R, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxydant pathway. J Neurol. 2011 ; 134 : 678-692
91. Gold R, Kappos L, Arnold D-L, Bat-Or A, Giovannoni G, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. N Eng J Med. 2012 ; 367 : 1098-1107
92. Pelletier J. Sclérose en plaques : les traitements d'avenir. Prat Neurol. 2012 ; 3 : 101-105
93. Genzyme. Communiqué de presse. Aubagio en une prise orale par jour réduit significativement le risque d'une nouvelle rechute clinique ou de lésions visibles à

- l'IRM dans une étude sur la sclérose en plaques. Paris, 3 octobre 2013, http://www.sanofi.com/Images/34236_20131003_AUBAGIO_ECTRIMS_fr.pdf
94. Faure S. Sclérose en plaques : deux nouvelles molécules prometteuses. *Actu Pharm.* 2010 ; 495 : 11
95. Giacomini P-S, Bar-Or A. Laquinimod in multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2012; 142: 38-43
96. Miller D-H, Weber T, Grove R, Wardell C, Horrigan J, Graff O et al. Fingertegrast for relapsing remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 131-139
97. Prat A, Stüve O. Fingertegrast—natalizumab in a pill?. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 120-121
98. Arnaud L, Haroche J, Piette J-C, Amoura A. Les biothérapies immunomodulatrices du futur : quelles perspectives ? . 2009 ; 38(5) : 749-760
99. Nau J-Y. Alemtuzumab et sclérose en plaques. *Rev Med Suisse.* 2008 ; 4 : 24-25. <http://rms.medhyg.ch/numero-178-page-2425.htm>, consulté le 11 octobre 2013
100. Fromont A, Moreau T. Une recherche dynamique permet d'envisager des avancées thérapeutiques significatives. *Soins.* 2009 ; 740 : 55
101. Vermersch P. Régénérescence et sclérose en plaques : mythe ou réalité. *Rev Neurol.* 2013 ; 169 : A239
102. Manus J-M. Olesoxime et SEP : d'abord remyéliniser. *RFL.* 2013 ; 43 (449) : 16
103. Manus J-M. Sclérose en plaques : la voie (française) de l'olésoxime. *RFL.* 2011 ; 41 (428) : 11
104. Nguyen V. Amiloride, ibudilast et riluzole : trois médicaments connus évalués dans la SEP. *Le quotidien du médecin.fr.* 2013. <http://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/neurologie/amiloride-ibudilast-et-riluzole-trois-medicaments-connus-evalues-dans-la-sep>, consulté le 29 septembre 2013
105. Clanet J. Comment je traite une sclérose en plaques ? *Prat Neurol.* 2010 ; 1 : 87-92
106. Vermersch P. Quelle place dans l'arsenal thérapeutique de la sclérose en plaques pour les nouveaux traitements par voie orale ? . *Neurologie.com.* 2010 ; 2(2) : 26-27
107. Defer G. Quel avenir pour les nouveaux traitements de fond par voie orale dans la SEP rémittente ? . *Prat Neurol.* 2012 ; 3(3) : 181-183

108. De Sèze M. Infections urinaires dans la sclérose en plaques : prévalence, facteurs de risque et mode de gestion. Neurologie.com. 2009 ; 1,8 :215-218. <http://www.jle.com/e-docs/00/04/52/F4/article.phtml>, consulté le 13 juin 2013
109. Vermersch P, Zéphir H. Médecine non conventionnelle et sclérose en plaques. Rev Neurol. 2008 ; 164 HS1 : 7-13
110. AFSSAPS. Communiqué de presse: Point d'information sur les dossiers discutés en commission d'AMM
Séance du jeudi 21 juillet 2011. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Point-d-information-sur-les-dossiers-discutes-en-commission-d-AMM-Seance-du-jeudi-21-juillet-2011-Communique>, consulté le 13 juin 2013
111. Preiningerova J-L, Baumhackl U, Csepany T, Czaplinski A, Deisenhammer F, Derfuss T. Recommendations for the Use of Prolonged-Release Fampridine in Patients with multiple sclerosis. CNS Neurosci Ther. 2013 ; 19 : 302-306
112. HAS. Commission de la transparence. Avis. 11 Avril 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/fampyra_11042012_avis_ct11904.pdf, consulté le 13 juin 2013
113. Biogen Idec. MENTIONS LEGALES FAMPYRA
114. EMA. Assessment report : Fampyra. 2011.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002097/WC500109957.pdf, consulté le 5 juillet 2013
115. FAMPYRA, Résumé des caractéristiques du produit
116. EMA. European Public Assessment Report summary for the public : Fampyra. 2011.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002097/WC500109958.pdf, consulté le 13 juin 2013
117. Wanono R, Caucheteux N, Daelman L, Regrain E, Belassian G, Chaunu M-P et al. Traitement par fampridine dans la SEP : l'expérience du CHU de Reims. Rev Neurol. 2013 ; A118
118. Centre de l'Arche. Posturographie.
http://www.ch-arche.fr/index.php/plateau_technique/page/la_posturographie.html, consulté le 13 décembre 2013

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2013/2014

Nom : Burette
Prénom : Clémence

Titre de la thèse : Sclérose en plaques et innovations thérapeutiques : place de la Fampridine.

Mots-clés : Sclérose en plaques, immunopathologie, traitements actuels, innovations thérapeutiques, stratégie thérapeutique, Fampridine

Résumé :

La Sclérose en plaques est une pathologie chronique du système nerveux central. Elle est caractérisée par l'attaque et la destruction de la gaine de myéline protégeant les fibres nerveuses, conduisant à plus ou moins long terme à un handicap fonctionnel irréversible.

Depuis l'apparition du premier immunomodulateur par voie injectable dans les années 1990, l'arsenal thérapeutique dans la SEP ne cesse de s'enrichir, avec notamment l'apparition ces dernières années de nouvelles thérapies par voie orale qui vont, à terme, probablement modifier la stratégie thérapeutique.

Une nouvelle molécule à visée symptomatique a également vu le jour récemment : Fampridine (FAMPYRA®), avec pour objectif une amélioration des troubles de la marche, dont souffre une grande partie des patients atteints de SEP. Ce traitement s'inscrit dans un programme global de rééducation adapté mais ne se substitue pas à un tel programme.

Une plaquette d'information destinée au patient lui explique de façon simple son traitement par Fampridine, et répond aux potentielles questions qu'il pourrait se poser à propos de celui-ci.

Membres du jury :

Président : Mr Dine Thierry
Professeur de pharmacie clinique - Université Lille II

Assesseur : Mr Frimat Bruno
Maitre de conférence associé - Université Lille II

Membre extérieur : Mme Tousset Vandendooren Dominique
Docteur en pharmacie - Haubourdin