

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 28/04/2017  
par Melle Nathalie ROGER**

---

**Entretiens pharmaceutiques et Natalizumab :  
bilan d'une expérience menée  
au Centre Hospitalier de Lens**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Mr THIERRY DINE

Pharmacien, chef de service au Centre Hospitalier Jean de Luxembourg à  
Haubourdin

Professeur Universitaire à la Faculté de Pharmacie à Lille

**Conseiller de Thèse:** Mr BRUNO FRIMAT

Maitre de conférences associé à la Faculté de Pharmacie à Lille  
Pharmacien Hospitalier au Centre Hospitalier de Lens

**Membres extérieurs:**

Mme NOEMIE LEMAIRE: Pharmacien Hospitalier au Centre Hospitalier de Lens

Mme AUDREY DESLOOVER: Pharmacien d'officine à Fresnes-sur-Escaut



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents :  
Professeur Alain DUROCHER  
Professeur Régis BORDET  
Professeur Eric BOULANGER  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Murielle GARCIN  
Professeur Annabelle DERAM  
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD  
Monsieur Ghislain CORNILLON  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Madame Nathalie ETHUIN  
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN  
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie STANDAERT  
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia MELNYK  
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe BOCHU  
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe CHAVATTE  
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas MORGENROTH

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNON	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

### Professeurs Certifiés

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

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

## ***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 mon Président de thèse, Monsieur Thierry Dine,** Pharmacien, chef de service au Centre Hospitalier Jean de Luxembourg à Haubourdin et Professeur Universitaire à la Faculté de Pharmacie à Lille, pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

**A mon Conseiller de thèse, Monsieur Bruno Frimat,** Pharmacien, chef de service au Centre Hospitalier de Lens et Maître de Conférences associé à la Faculté de Pharmacie à Lille, pour votre intérêt et votre soutien, votre grande disponibilité et vos nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse.

## Aux membres du Jury :

**Noémie Lemaire,** Pharmacienne au Centre Hospitalier de Lens,  
Merci pour l'attention particulière que tu as portée à mon projet, me permettant ainsi de réaliser cette étude dans les meilleures conditions possibles en me formant, m'accompagnant, et me conseillant toujours avec bienveillance.

**Audrey Desloover,** Pharmacienne à la Pharmacie du Centre à Fresnes-sur-Escaut  
Quelle chance incroyable que j'ai eue de faire ta rencontre, cela va maintenant faire trois ans que l'on se connaît, trois ans qui m'ont permis d'acquérir de l'expérience, de l'assurance, et la conviction que ce métier était fait pour moi. Merci de m'avoir intégrée dans ton équipe, si chaleureuse, avec qui j'ai pu établir une relation de confiance et riche en partages.

## A ma famille

**Maman,** mon soutien le plus fort depuis toujours, qui m'a permis d'être ce que je suis aujourd'hui et sans qui tout cela ne serait pas possible. Tu m'as toujours poussée à donner le meilleur de moi-même, aidée à prendre les meilleures décisions sans pression, naturellement, avec amour. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu me donnes chaque jour.

**A mes grands-parents,**  
Vous avez manifesté un grand intérêt durant toutes mes études, toujours ravis d'être les premiers avertis après une journée d'examens. Aujourd'hui, Mamie, tu es partie mais tu restes chaque jour dans mon cœur et mes pensées et Papi, je suis fière de pouvoir te présenter enfin cette thèse.

**A Maxime et Pauline,**  
Pour m'avoir accueillie chez vous tant de fois, ce fut toujours d'excellents moments (enfin pour moi!).  
Pauline merci infiniment de ton aide pour Excel, et Maxime, d'avoir partagé ton savoir sur l'IRM dans le domaine de la sclérose en plaques.

***A Sébastien,***

De Paris jusqu'à Singapour, tu t'es toujours souciée de moi et de mon avenir, me confrontant à certaines réalités pour me faire prendre les bonnes décisions. Tu as toujours été un modèle pour moi.

***A Jeremy,***

Merci de m'avoir encouragée toutes ces années, tu as toujours cru en moi, même dans mes moments de doute. Pour tous les bons moments passés et ceux à venir dans notre belle maison bien méritée !

***A Nathalie et Dominique,***

Je ne vous remercierai jamais assez pour l'accueil chaleureux que vous me faites chaque semaine, l'intérêt que vous me portez, je vous considérerez toujours comme mes deuxièmes parents.

**A mes ami(e)s de fac,**

Une mention particulière à Amélia, Guillaume, Alban que de bons souvenirs ensemble, les soirées, les vacances inoubliables à Lacanight ! La suite reste à inscrire...



# Sommaire

Liste des abréviations.....	13
Liste des figures.....	14
Liste des tableaux.....	15
Introduction.....	16
I. Généralités .....	17
A. Sclérose en plaque .....	17
1. Physiopathologie .....	17
2. Répartition et facteurs de risques.....	18
a) Répartition dans le monde .....	18
b) Répartition en France .....	18
c) Facteurs de risque .....	19
(1) Les facteurs génétiques .....	19
(2) Facteurs de risque géographiques et vitamine D.....	20
(3) Les virus .....	21
(4) Le tabac.....	21
(5) Vaccination contre l'hépatite B .....	22
3. Diagnostic .....	22
a) Clinique.....	23
b) Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) .....	23
c) Analyse du Liquide Céphalo Rachidien.....	25
d) Diagnostics différentiels .....	25
4. Les différentes formes cliniques .....	26
a) Diagnostics précoces .....	26
b) Forme rémittente-récurrente (RR).....	27
c) Forme progressive secondaire (SP).....	27
d) Forme progressive primaire (PP).....	27
5. Symptomatologie .....	28
B. Prise en charge thérapeutique .....	29
1. Traitement de fond .....	29
a) Traitement de première ligne : les immunomodulateurs.....	29
b) Traitements de seconde ligne : immunosuppresseurs .....	30
c) Traitement de 3ème ligne .....	31
d) Nouveaux traitements.....	32
2. Traitement des poussées .....	34
3. Traitement des symptômes .....	34
C. Le versant multidisciplinaire .....	35

1.	Rééducation.....	35
a)	Kinésithérapie.....	35
b)	Ergothérapie.....	35
c)	Rééducation en fonction du stade de l'handicap.....	35
2.	Prise en charge orthophonique.....	36
3.	Prise en charge psychologique.....	36
4.	Médecines non conventionnelles .....	37
5.	Associations de patients.....	38
D.	Education thérapeutique du patient (ETP) .....	38
1.	Généralités de l'ETP.....	38
a)	Définitions .....	38
b)	Mise en place d'un programme d'ETP .....	38
c)	Compétences à acquérir par le patient.....	39
d)	Déroulement d'un programme d'ETP .....	40
e)	Processus de l'auto-évaluation annuelle d'un programme d'ETP .....	41
2.	Place du pharmacien .....	41
3.	Mise en pratique de l'Education Thérapeutique du Patient.....	42
a)	Réseau SEP Auvergne : .....	42
b)	Aquisep33: réseau aquitain de prise en charge de la SEP .....	43
c)	Programme d'éducation thérapeutique FondaSEP .....	43
II.	Situation régionale et contexte au Centre Hospitalier de Lens .....	44
A.	Situation régionale .....	44
B.	G-SEP et "école de la SEP" .....	44
C.	Contexte au Centre Hospitalier de Lens.....	46
1.	Contexte général .....	46
2.	Atelier poussées .....	46
3.	Ateliers Tysabri® .....	48
III.	Place du pharmacien dans le suivi des patients traités par Tysabri® .....	49
A.	Pourquoi un suivi particulier pour le Tysabri® .....	49
1.	Indication et mécanisme d'action .....	49
2.	Efficacité .....	49
3.	Tolérance à court terme et effets indésirables.....	50
a)	Effets indésirables les plus fréquents.....	50
b)	Immunogénicité .....	50
c)	Autres effets indésirables.....	50
4.	Risque principal : la LEMP .....	51
a)	Définition :.....	51
b)	Cause : .....	51

c)	Diagnostic .....	51
d)	Estimation du risque de LEMP .....	52
e)	Prise en charge de la LEMP .....	53
5.	Suivi strict .....	53
a)	Avant instauration du traitement .....	53
b)	Suivi du traitement .....	54
B.	Etude préalable .....	54
C.	Etude réalisée .....	56
1.	Objectifs .....	56
2.	Matériel et méthode .....	57
a)	Déroulement .....	57
b)	Etude .....	59
(1)	Patients qui sont sortis de l'étude après un premier entretien .....	59
(2)	Patients inclus : patients qui ont eu un premier entretien avec un questionnaire et toujours sous Tysabri® .....	59
(3)	Patients qui ont eu un premier entretien sans questionnaire .....	60
3.	Résultats .....	60
a)	Résultats des patients qui ont eu deux entretiens pharmaceutiques avec deux questionnaires .....	60
(1)	Note globale moyenne aux questionnaires .....	60
(2)	Résultats aux différents thèmes du questionnaire .....	61
(a)	Généralités .....	61
(b)	Effets indésirables .....	63
(c)	Infections .....	65
(d)	Leucoencéphalite multifocale progressive .....	66
(e)	Grossesse et allaitement .....	68
(f)	Vaccination .....	70
b)	Résultats des patients qui n'ont pas eu de questionnaire au premier entretien mais qui ont eu un questionnaire au deuxième entretien .....	71
c)	Autres items abordés .....	72
4.	Synthèse des résultats .....	72
5.	Discussions .....	74
a)	Mémorisation et troubles cognitifs .....	74
b)	Vie personnelle .....	74
c)	Lien ville hôpital .....	74
d)	Elargissement du Dossier Pharmaceutique (DP) .....	75
e)	Taille du panel .....	75
6.	Domaines restant à explorer lors de futurs entretiens .....	75

a)	Accès aux voies orales .....	75
b)	Estimer les connaissances des patients sur les traitements existants.....	75
IV.	Conclusion .....	76
V.	Annexes .....	77
VI.	Bibliographie .....	87

# Index des abréviations

- **SEP:** Sclérose En Plaques
- **ETP:** Education Thérapeutique du Patient
- **LEMP:** LeucoEncéphalite Multifocale Progressive
- **SNC:** Système Nerveux Central
- **ALD:** Affection Longue Durée
- **CPAM:** Caisse Primaire d'Assurance Maladie
- **LT:** Lymphocyte T
- **IL:** Interleukine
- **EBV:** Epstein Barr Virus
- **IRM:** Imagerie par Résonance Magnétique
- **BHE:** Barrière Hémato-Encéphalique
- **LCR:** Liquide Céphalo-Rachidien
- **igG:** Immunoglobines de type G
- **RIS:** Syndrome Radiologiquement Isolé
- **CIS:** Syndrome Cliniquement Isolé
- **Forme RR:** Forme Rémittente-Récurrente
- **Forme PS:** Forme Progressive Secondaire
- **Forme PP:** Forme Progressive Primaire
- **Inj:** Injection
- **SC:** Sous-cutané
- **IM:** Intra-musculaire
- **FC:** Fréquence cardiaque
- **PA:** Pression artérielle
- **NFS:** Numération Formule Sanguine
- **ATCD:** Antécédents
- **AMM:** Autorisation de Mise sur le Marché
- **EDSS:** Expanded Disability Status Scale
- **OMS:** Organisation Mondiale de la Santé
- **HPST:** Hôpital-Patient-Santé-Territoire
- **ARS:** Agence Régionale de Santé
- **HAS:** Haute Autorité de Santé
- **MCA:** Médecine Complémentaire et Alternative
- **CEPS:** Comité Economique des Produits de Santé
- **UNISEP:** Union pour la lutte contre la sclérose en plaques
- **APF:** Association des Paralysés de France
- **AFSEP:** Association Française des Sclérosés En plaques
- **ARSEP:** Fondation d'aide à la recherche sur la sclérose en plaques
- **CH:** Centre Hospitalier
- **PRAC:** Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance
- **IRIS:** Syndrome Inflammatoire de la Reconstitution Immunitaire
- **VIH:** Virus de l'Immunodéficience Humaine
- **Ac:** Anticorps
- **DP:** Dossier Pharmaceutique Patient
- **PUI:** Pharmacie à Usage Intérieur

# Liste des figures

Figure 1 : Physiopathologie de la sclérose en plaques

Figure 2 : Processus de démyélinisation dans la SEP

Figure 3 : Répartition géographique de la SEP dans le monde

Figure 4 : Ratios de prévalence standardisée des ALD SEP en France par département en 2004

Figure 5 : Relation entre la latitude, l'exposition aux rayons UVB et la prévalence régionale de la SEP pour 100000 habitants parmi les agriculteurs français

Figure 6 : Exemples de clichés pris par IRM

Figure 7 : Tableaux cliniques devant faire envisager un diagnostic alternatif

Figure 8 : RIS et CIS, diagnostics précoces

Figure 9 : Les 4 phases de la maladie

Figure 10 : Stratégie actuelle des traitements de fond de la SEP

Figure 11 : Déroulement d'un programme d'ETP

Figure 12 : Processus d'évaluation des programmes d'ETP

Figure 13 : Principe de l'organisation des soins avec G-SEP

Figure 14 : Mise à jour de l'estimation du risque de LEMP chez les patients traités par Tysabri®

Figure 15 : Organigramme du déroulement de l'étude

# Liste des tableaux

Tableau 1 : Immunomodulateurs utilisés en première ligne

Tableau 2: Immunosuppresseurs utilisés en seconde ligne

Tableau 3: Traitement de 3ème ligne

Tableau 4: Nouveaux traitements

Tableau 5 : Stades de handicap

Tableau 6 : Modalités de prise en charge selon l'EDSS

Tableau 7: Compétences à acquérir par les patients

Tableau 8: Diagnostic différentiel entre la SEP et la LEMP

# Introduction

La sclérose en plaque (SEP) est une pathologie inflammatoire et auto-immune chronique du système nerveux central évoluant le plus souvent par poussée. Elle touche plus spécifiquement les femmes adultes de 30 à 50 ans. Son origine multifactorielle, mal élucidée, implique de nombreux facteurs génétiques, ethniques, géographiques ou environnementaux. Les symptômes cliniques sont variés et manquent de spécificité pour faciliter le diagnostic précoce. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est actuellement l'examen de référence pour poser un diagnostic de certitude en objectivant dans le temps et l'espace les lésions caractéristiques de cette pathologie neuro-dégénérative. Définir la typologie de la SEP est particulièrement déterminant dans le choix de la stratégie thérapeutique utilisée pour chaque patient. Les progrès réalisés ces dernières années ont profondément modifié la prise en charge et permis d'améliorer le pronostic de cette pathologie très handicapante. S'agissant d'une pathologie chronique impactant clairement la qualité de vie et nécessitant la coordination de multiples acteurs de santé, il paraît capital de pouvoir travailler en équipe pluridisciplinaire intégrant neurologues, médecins généralistes, infirmières, diététiciennes, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychologues, orthophonistes et...pharmaciens. Cette nécessité de synergie justifie pleinement la mise en place d'une démarche d'éducation thérapeutique (ETP) centrée autour du patient. La participation du pharmacien dans « l'ETP » n'est pas toujours facile même si elle apporte une réelle valeur ajoutée.

L'équipe de pharmaciens du Centre Hospitalier de Lens met en pratique cette mission d'éducation par la réalisation régulière d'entretiens pharmaceutiques en abordant les thématiques des traitements et de leurs effets indésirables, et plus spécifiquement de la gestion des poussées.

Un volet d'intervention est particulièrement développé depuis 2012, il s'agit d'entretiens pharmaceutiques chez les patients traités par Natalizumab (Tysabri®). Cet anticorps monoclonal anti $\alpha$ 4 intégrine s'administre en effet systématiquement à l'hôpital par voie intraveineuse toutes les 4 semaines. Son profil de tolérance particulier et son mode d'administration, qui intègre une période de surveillance d'une heure post-injection, s'adapte parfaitement à cette démarche éducative. La survenue potentielle mais rare d'un effet indésirable redoutable : la leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) est un élément très important à aborder avec le patient.

Dans ce contexte, une étude a été réalisée entre 2012 et 2014 pour étudier l'impact d'un premier entretien pharmaceutique réalisé à partir d'un questionnaire rempli avec le patient et abordant les divers thèmes liés au traitement et à la pathologie : généralités, effets indésirables, risque d'infection, LEMP, grossesse et vaccination. 74 patients ont ainsi participé à ce premier entretien et notre population a pu être caractérisée avec ses points forts et ses points faibles en termes de connaissances.

Le but de mon travail consiste en la réalisation d'un 2ème entretien « natalizumab » à distance supporté par le même questionnaire, utilisant la même méthodologie pour mesurer le niveau d'acquisition de « compétences » des patients entre les 2 séances et ainsi évaluer l'intérêt d'une telle démarche, mais aussi adapter les interventions à cibler dans le futur.



## I. Généralités

### A. Sclérose en plaque

#### 1. Physiopathologie

La Sclérose en Plaques (SEP) est une **maladie chronique, inflammatoire et auto-immune du Système Nerveux Central (SNC)** touchant principalement le sujet jeune. C'est la plus fréquente des pathologies inflammatoires auto-immunes démyélinisantes du SNC.

Les causes sont multiples et encore mal identifiées. (1)

Dans cette pathologie **neurodégénérative**, la gaine de myéline entourant les axones va être attaquée par des cytokines pro-inflammatoires synthétisées par des lymphocytes T sensibilisés qui ont pénétré dans le système nerveux en traversant la barrière hémato-encéphalique, ainsi que par des anticorps produits par des plasmocytes issus de lymphocytes B.

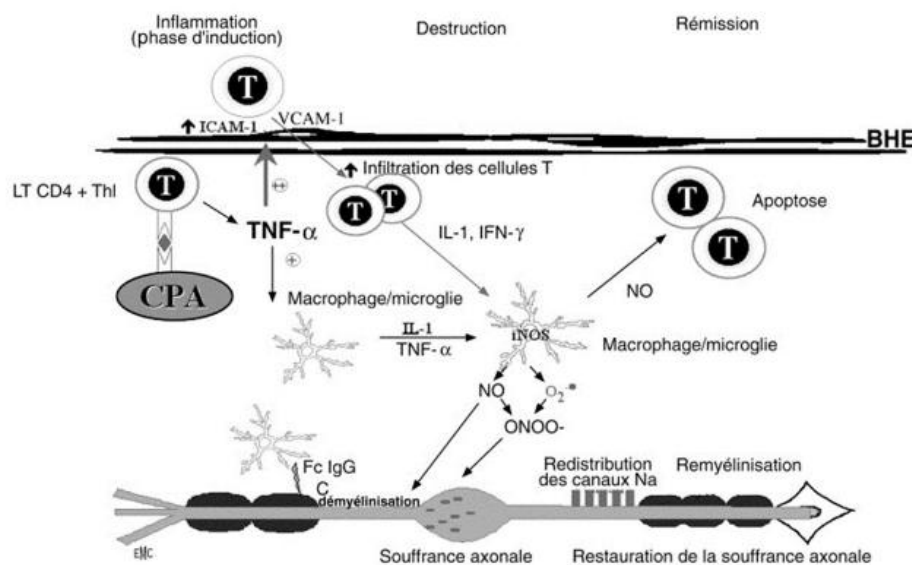


Figure 1 : Physiopathologie de la sclérose en plaques

Cela va générer une réaction inflammatoire avec des lésions à l'aspect scléreux (c'est à dire épais et dur), une dégénérescence axonale ainsi qu'un influx nerveux perturbé à l'origine de troubles moteurs, sensitifs, visuels, urinaires, ou de l'équilibre. (2)

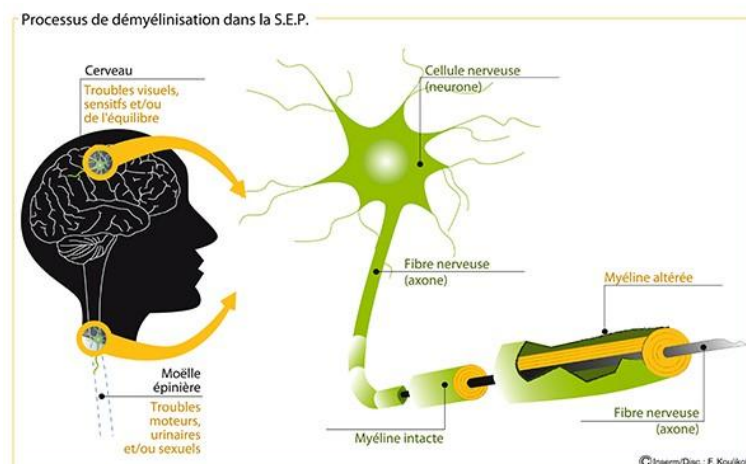


Figure 2 : Processus de démyélinisation dans la SEP

## 2. Répartition et facteurs de risques

### a) *Répartition dans le monde*

Les **facteurs climatiques**, en particulier le **niveau d'ensoleillement**, sont les plus connus.

La répartition de la sclérose en plaque à travers le monde n'est pas uniforme : il existe un **gradient de latitude Nord-Sud dans l'hémisphère Nord, et un gradient Sud-Nord dans l'hémisphère Sud**, c'est à dire un gradient qui augmente avec l'éloignement de l'équateur. (3)

On retrouve donc des zones de haute prévalence en Scandinavie, Ecosse, Europe du Nord, Canada et Nord des Etats-Unis, des zones de prévalence moyenne au Sud des Etats-Unis et en Europe centrale et de l'Ouest, et des zones de basse prévalence autour de la Méditerranée et au Mexique. (2)



*Figure 3 : Répartition géographique de la SEP dans le monde  
En orange, les zones de haute prévalence et en bleu, les zones de moyenne prévalence*

### b) *Répartition en France*

Une étude a été menée sur le territoire de la France métropolitaine (Corse incluse). Celle-ci est basée sur les contrats d'ALD concernant la sclérose en plaque de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie représentant 87% de la population française. (4)

Les résultats sont les suivants :

- 49 417 sur 52 359 512 des assurés à la CPAM bénéficiaient d'une ALD SEP
- Le sexe ratio était de 2,6
- Moyenne d'âge de l'attribution de l'ALD SEP de 40,1 +/- 11,7 ans
- La prévalence nationale de la SEP en France était de 94,7 pour 100 000 patients assurés par la CPAM, 130,5 pour 100 000 chez les femmes et 54,8 pour 100 000 chez les hommes
- **Prévalence plus élevée des ALD SEP dans le Nord-Est et plus faible dans le Sud-Ouest**

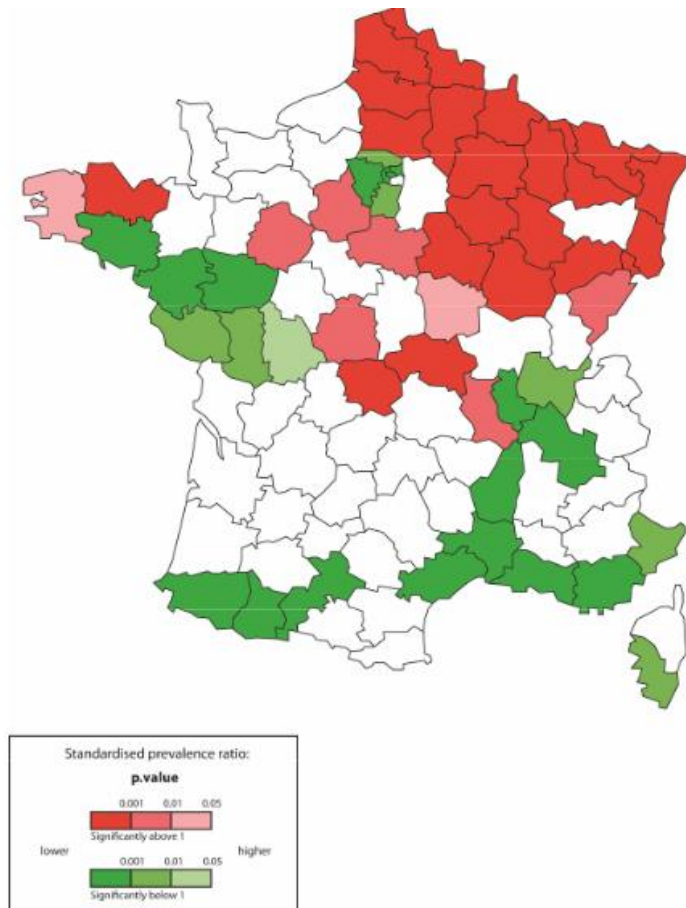


Figure 4 : Ratios de prévalence standardisée des ALD SEP en France par département en 2004  
En rouge, les départements avec des prévalences élevées, en vert avec des prévalences faibles.

### c) Facteurs de risque

Les hypothèses étiologiques sont **diverses et encore mal définies** à l'heure actuelle. On dit que l'origine de la sclérose en plaque est **multifactorielle**, c'est à dire qu'elle fait intervenir différents facteurs tels que génétiques, environnementaux, nutritionnels, viraux...

#### (1) Les facteurs génétiques

Les progrès en génétique (technique des gènes candidats, Genome-Wide Association Study) ont permis d'observer des différences de prévalence selon l'ethnie: **les populations caucasiennes sont plus touchées** que les populations asiatiques et africaines

Dans les populations caucasiennes, le risque d'occurrence de la maladie en population générale est estimé à 0,1%, augmenté en cas d'apparenté atteint (15 à 20% de récurrence familiale). Ce risque est de:

- 3% en cas de sclérose en plaques chez un apparenté au 1er degré (5% si membre de la fratrie, 2% s'il s'agit des parents ou des enfants)
- 1% si apparenté au 2ème et 3ème degré.

Chez les jumeaux monozygotes, le taux de concordance est de 24-30%, chez les dizygotes, de 3-5%, ce qui reste comparable au risque dans la fratrie (5)

Les facteurs de risque endogènes sont essentiellement **génétiques** même s'il ne faut pas oublier que la sclérose en plaques n'est en pas une maladie héréditaire. On parle de terrain de susceptibilité et de prédisposition génétique à développer une sclérose en plaques.

La SEP est associée principalement au gène du complexe majeur d'histocompatibilité HLA-DR2 mais il existe d'autres gènes impliqués dans cette susceptibilité, notamment des gènes de la réaction immunitaire et aussi un gène codant pour une protéine de l'axone. Des avancées récentes ont mis en évidence 57 gènes dont la modification d'expression d'un individu à l'autre peut être associé à la survenue de la maladie. (6) (7)

Ainsi, le risque de développer une sclérose en plaque est plus élevé pour une personne ayant de la famille proche atteinte de cette pathologie mais doit être confrontés aux autres facteurs de risque.

## (2) Facteurs de risque géographiques et vitamine D

La vitamine D possède une **double origine** : elle est apportée par l'**alimentation** et est **synthétisée par l'organisme** au niveau de la peau sous les rayons du soleil. En plus de son rôle clé dans l'homéostasie phosphocalcique, elle possède également un rôle dans la tolérance du système immunitaire en :

- inhibant la production des LT CD4+
- inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires
- favorisant la production d'IL 10 anti-inflammatoire
- favorisant le CMH de classe II
- diminuant l'expression des molécules de costimulation

**L'ensoleillement** est une des hypothèses qui pourrait expliquer le gradient nord-sud, par le biais du mécanisme de la vitamine D, la prévalence étant plus faible dans les pays les plus ensoleillés, et inversement. Le déficit en vitamine D, lié à un plus faible ensoleillement, pourrait ainsi expliquer la **fréquence deux à trois fois plus élevée** de la sclérose en plaques **en Europe du Nord**.

Les explications pour lesquelles la carence en vitamine D semble être un facteur de risque dans la survenue de la SEP sont celles-ci : la fréquence de patients atteints augmente avec la latitude donc avec une plus faible exposition au soleil; la prévalence est moins élevée chez les personnes qui vivent dans des pays à hautes latitudes mais qui possèdent un taux sanguin élevé en vitamine D (8). De plus, une étude a montré qu'un taux sérique élevé de calcidiol était associé à un risque moindre de poussée (9).

Ainsi, la supplémentation en vitamine D pourrait contribuer à la diminution:

- de l'incidence de la SEP (10)
- du nombre de poussées chez les patients atteints de SEP rémittente
- du risque de conversion d'un syndrome clinique isolé (SCI) en SEP cliniquement définie (11)

Cette corrélation est observable à l'échelle de la France :

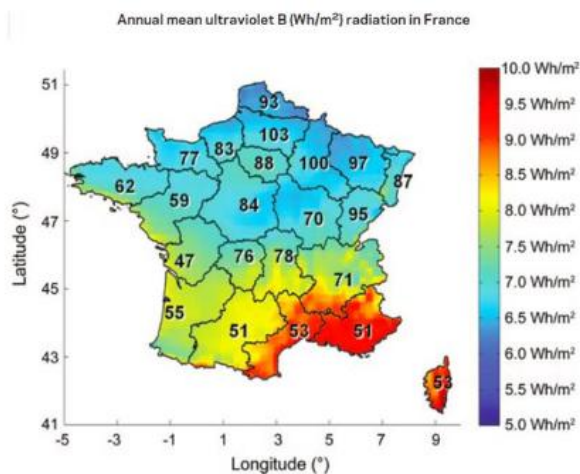


Figure 5 : Relation entre la latitude, l'exposition aux rayons UVB et la prévalence régionale de la SEP pour 100000 habitants parmi les agriculteurs français. (12 Orton)

### (3) Les virus

Plusieurs études ont mis en évidence le rôle de certains virus dans la survenue d'une sclérose en plaques, notamment les paramyxovirus responsables de la rougeole, le virus ourlien à l'origine des oreillons, et HHV6 pourvoyeur d'exanthème, mais aussi le virus de la rage et certains rétrovirus. (13)

L'Epstein Barr Virus (EBV) est particulièrement incriminé, en effet on constate une grande fréquence de séropositivité pour l'EBV : 99% des patients atteints de SEP sont séropositifs pour l'EBV contre 94% chez les sujets contrôles et le titre des anticorps est très élevé. Ainsi, le risque de SEP est quasi nul chez l'adulte séronégatif pour l'EBV (OR séronégatif versus séropositif = 0,06 [0,03-0,13]. Les raisons d'une telle relation EBV-SEP peuvent s'expliquer entre autres par un mimétisme moléculaire entre l'EBV et les antigènes du système nerveux central, des dommages collatéraux au SNC liés à l'attaque contre l'EBV. (14)

### (4) Le tabac

Nous savons à l'heure actuelle que la tabac joue un **rôle certain** dans la sclérose en plaques à plusieurs niveaux.

Tout d'abord, il a été démontré le risque de développer une SEP est 1,2 à 1,5 fois plus important chez les fumeurs que chez les non fumeurs. (15)

Ce risque est plus élevé chez les hommes et que chez les femmes (80% contre 40%) et surtout, augmente avec le nombre de paquets de cigarettes consommés. (16)

De plus, la consommation de tabac serait capable d'accélérer le passage du premier évènement démyélinisant en SEP certaine (17) , et, de favoriser la conversion des formes rémittentes en formes secondairement progressives (18).

Enfin, le tabagisme pourrait favoriser la progression clinique c'est à- dire le handicap, ainsi que la progression radiologique. (19)

### (5) Vaccination contre l'hépatite B

Le **débat** sur le lien entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue de la sclérose en plaques reste encore un sujet délicat en France, depuis la campagne de vaccination de masse pratiquée en France, au milieu des années 1990. Les médecins et neurologues ont toujours redouté que les vaccins n'aggravent les maladies inflammatoires, et en particulier les maladies auto-immunes.

De nombreux experts ont pu se pencher sur le problème : il y a eu des études réalisées en France et en Grande Bretagne qui ont montré que l'association vaccination contre l'hépatite B et début de sclérose en plaques était 1,5 fois plus fréquente que ne le voudrait le simple hasard. Cependant, ces études n'ont pas été jugées assez précises pour être considérées comme "significatives sur le plan statistique "et manquaient aussi d'une insuffisance de validation des données.

Parallèlement, 3 études, menées aux USA et au Canada, ont donné des résultats concordants, il n'y a pas d'augmentation du risque de début de SEP suite à une vaccination contre l'hépatite B. La National Multiple Sclerosis Society, société américaine de lutte contre la SEP, a d'ailleurs considéré ces résultats comme suffisamment crédibles pour être transposés dans la pratique.

De plus, l'incidence de la SEP après vaccination est évaluée à 0,98 pour 100 000 en 2003 alors que l'incidence de la SEP en France est de 9 pour 100 000 ce qui a permis de conclure qu'il n'existait pas d'association entre vaccin contre l'hépatite B et début ou poussée de SEP.

On peut donc conclure que, malgré le doute qui plane encore pour beaucoup de patients, **il n'y a pas, à l'échelle des populations et d'un point de vue statistique, d'augmentation du risque de développer une sclérose en plaques, cela dans la population générale**, mais aussi chez les nourrissons et dans les familles de malades atteints de sclérose en plaques.

Cependant, des **coïncidences assez troublantes**, avec une relation chronologique concordante entre vaccination contre l'hépatite B et début d'une sclérose en plaques ou d'un tableau apparenté ont été observées. Toutefois, elles n'apportent pas la preuve d'une causalité et ces cas restent très exceptionnels. (20)

## 3. Diagnostic

Le diagnostic de SEP est fondé sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques de dissémination temporelle et spatiale. Celui est trop souvent tardif, long et complexe. Il repose surtout sur **l'imagerie par Résonance Magnétique (IRM)** puis secondairement, sur **l'analyse du Liquide Céphalo-Rachidien (LCR)**, en concordance avec un **bilan clinique** évocateur de sclérose plaques.

### *a) Clinique*

Sur le plan clinique, l'ensemble des antécédents personnels et familiaux doivent être explorés, et le diagnostic repose essentiellement sur deux poussées distantes avec des localisations cérébrales différentes. Cette **clinique** se traduit par un **déficit neurologique qui s'exprime pendant plus de 24h et en absence d'hyperthermie**.

### *b) Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)*

L'IRM est l'examen de référence (gold standard) pour l'étude et le suivi de la sclérose en plaques. Cette technique permet d'analyser la charge lésionnelle.

Il existe plusieurs types de séquences en IRM:

- **Les séquences pondérées en T1:**

Sur ce type de séquences, l'eau et la substance blanche apparaissent grises (=hyposignal) et la substance blanche apparaît blanche (=hypersignal), on parle donc de **contraste anatomique**.

Dans le cas de pathologies inflammatoires telles que la SEP, il se produit une démyélinisation des gaines de myéline dont le rôle est d'assurer la bonne conduction des messages nerveux.

La destruction de ces dernières provoque un œdème extracellulaire qui se répercute sur l'image par un hyposignal. Le **gadolinium** est un produit de contraste d'IRM à effet T1, c'est à dire qu'il va permettre une accélération de la repousse longitudinale, se traduisant par un hypersignal des vaisseaux et des lésions, soit une **coloration blanche et très intense des lésions**.

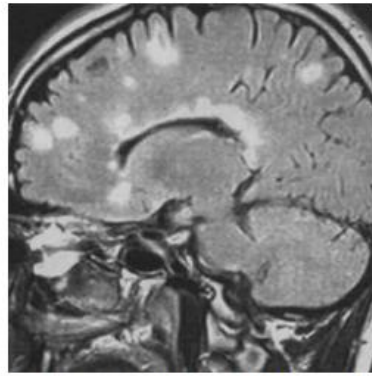
Cette augmentation de contraste montre donc l'existence d'une **rupture de la BHE** ainsi qu'une **activité inflammatoire évolutive** ou «plaque active» (critère de dissémination temporelle). L'injection de gadolinium permet de **rehausser le signal des lésions** et de localiser les plaques datant de moins d'un mois, de cette façon on peut **distinguer les plaques** récentes des plaques plus anciennes afin de **suivre l'évolution** de la maladie.

- **Les séquences pondérées en T2 FLAIR** (Fluid Attenuated Inversion Recovery):

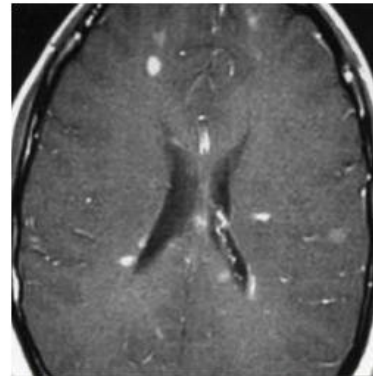
Sur ce type de séquence, la substance grise est en hypersignal et la substance blanche est en hyposignal, l'eau étant en franc hypersignal. La séquence FLAIR est une séquence **très sensible mais peu spécifique**. Toutes les lésions pathologiques seront en hypersignal qu'elles soient vasculaires, tumorales, inflammatoires...

Les **symptômes et la forme des lésions** guideront le radiologue vers l'hypothèse d'une pathologie inflammatoire. En effet les lésions sont assez **caractéristiques** (le plus souvent de formes ovalaires et péri-ventriculaires au niveau du cerveau). Il s'agit d'une séquence clé pour **évaluer le nombre de lésions et en faire le suivi**.





Sclérose en plaques (SEP) - IRM  
cérébrale - Séquence FLAIR -  
multiples lésions de la substance  
blanche et lésions évocatrices du  
corps calleux



Sclérose en plaques (SEP) - IRM  
cérébrale - séquence T1 C+  
(gadolinium) - multiples lésions de la  
substance blanche prenant le  
contraste

*Figure 6 : Exemples de clichés pris par IRM*

Pour poser le diagnostic de sclérose en plaques, deux facteurs sont indispensables :

- **La dissémination spatiale** : Il existe plusieurs types de critères diagnostics tels que les **critères de McDonald** ou ceux de **Barkhof**, qui demandent la validation d'un certains nombres de points pour objectiver une SEP (21) :
  - ✓ Une lésion prenant le contraste ou à défaut, minimum neuf lésions sur la séquence pondérée en T2
  - ✓ Au moins une lésion sous-tentorielle
  - ✓ Au moins une lésion située à la jonction cortico-souscorticale
  - ✓ Au moins trois lésions périventriculaires

→ **La validation se fait seulement si minimum trois des quatre critères sont validés**
- **La dissémination temporelle** : successions d'épisodes neurologiques et lésions d'âges différents objectivées par une prise de contraste pour les plus récentes (<1mois)

Les patients atteints d'une pathologie inflammatoire seront régulièrement suivi en service d'IRM afin **d'étudier la dissémination** spatiale et temporelle et d'observer une **bonne réponse au traitement**.

La fréquence des examens rémanographiques est adaptée à chaque patient et pourra s'appuyer sur la sérologie du virus JC lors de traitement sous natalizumab notamment.

En effet les patients porteurs du virus JC et traités par natalizumab voient leur probabilité augmentée de déclencher une complication rare mais grave, la LeucoEncéphaloPathie MultiProgressive (LEMP), visible en IRM. Dans ce cas, un arrêt de ce traitement en urgence est alors à envisager ainsi que la recherche d'une autre alternative thérapeutique.

On peut donc dire que l'IRM est un examen indispensable pour la découverte, le diagnostic et le suivi de la sclérose en plaques.



### c) Analyse du Liquide Céphalo Rachidien

Enfin, l'analyse du LCR permet de mettre en évidence **l'inflammation locale du SNC**.

La positivité du LCR est portée devant la présence de bandes oligoclonales en immunofixation ou, mieux, en iso-électrofocalisation (plus de 80 % des scléroses en plaques) et/ou un index IgG augmenté (sécrétion intrathécale d'IgG).

La protéinorachie n'est que légèrement augmentée dans 25 % des cas. (22)

La cytorachie composée d'éléments mononucléés (surtout des lymphocytes et plasmocytes) est supérieure à 4 éléments/mm<sup>3</sup> dans un tiers des cas. Il existe une élévation des gammaglobulines dans le LCR dans 70 % des cas, alors qu'elles sont normales dans le sang.

Le LCR peut aussi être normal, ce qui rend le diagnostic encore plus difficile. L'examen du LCR n'est pas systématique mais aide à éliminer des diagnostics différentiels.

### d) Diagnostics différentiels

Il est indispensable, lors de tous ces examens, d'explorer tous les éléments qui pourraient poser un diagnostic différentiel de la sclérose en plaques.

Atteinte neurologique associée	
Atteinte de plusieurs nerfs crâniens, polyradiculoneuropathie	Sarcoïdose Maladie de Lyme Tuberculose
Neuropathie périphérique	Carence en vitamine B12 Adrénoleucodystrophie Leucodystrophie métachromatique Lyme
Myorhythmies	Maladie de Whipple
Amyotrophie	SLA
Myopathie	Mitochondriopathie (MELAS) Goujerot-Sjögren
Atteinte extra-pyramidale	Atrophie multisystématisée Maladie de Whipple Maladie de Wilson
Céphalées, syndrome méningé	Lymphome Lupus Thrombose veineuse cérébrale Méningite chronique
NORB bilatérale et/ou sévère, myélite sévère, hoquet ou vomissements incoercibles (items non présents sur la publication initiale)	Neuromyérite optique de Devic (NMO)

Atteinte extra-neurologique	
Livedo reticularis, rash cutané	Syndrome des anticorps anti-phospholipides Lupus Syndrome de Sneddon
Aphthose mono et bipolaire	Maladie de Behçet
Xanthomes tendineux	Xanthomathose cérébrotendineuse
Atteinte cardiaque	Endocardite infectieuse Absès cérébraux Emboles multiples
Fausses-couches spontanées, thromboses veineuses récurrentes	Syndrome des anticorps anti-phospholipides
Atteinte pulmonaire	Sarcoïdose Autres granulomatoses
Atteinte rénale	Lupus érythémateux disséminé Vascularite Maladie de Fabry
Rétinopathie	Mitochondriopathie Syndrome de Susac Céroïde lipofuscinose
Diabète insipide	Sarcoïdose Histiocytose Neuromyélie optique
Arthrites	Lupus Lyme
Atteinte osseuse	Histiocytose Maladie d'Erdheim Chester

Figure 7 : Tableaux cliniques devant faire envisager un diagnostic alternatif (23)

#### 4. Les différentes formes cliniques

##### a) *Diagnostics précoces*

Le diagnostic devient de plus en plus précoce et de nouvelles appellations de formes cliniques voient le jour. On parle maintenant de **RIS** (syndrome radiologiquement isolé ) et de **CIS** (syndrome cliniquement isolé).

Le RIS consiste en la découverte fortuite en IRM de lésions “SEP-like” (lésions de la substance blanche) chez un sujet asymptomatique. Cela nécessite un suivi régulier avant d'envisager le diagnostic de SEP, ainsi qu'une exploration de la moelle.

Le CIS consiste en des symptômes initiaux transitoires et aspécifiques (troubles moteurs 40%, névrite optique 30%, troubles sensitifs 20%, atteinte de nerfs craniens 10%...). Cela permet un traitement précoce (par interférons et Copaxone® notamment) si l'IRM fournit certains critères. (24)

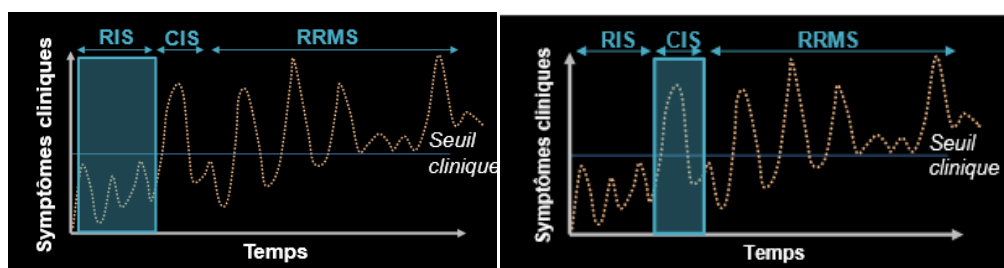


Figure 8: RIS et CIS, diagnostics précoces

*b) Forme rémittente-récurrente (RR)*

85% des patients débutent leur sclérose en plaques par cette forme rémittente-récurrente qui s'illustre par des poussées cliniques et des rémissions.

La **poussée** correspond à l'apparition de signes neurologiques ou à l'aggravation de signes préexistants, durant plus de vingt quatre heures, en dehors de tout contexte fébrile, à plus d'un mois de la dernière poussée. La **progression** est définie par l'aggravation des signes durant six mois et plus. (25)

Dans la forme RR, les premières poussées régressent souvent sans séquelles alors que les suivantes laissent un déficit permanent avec une moins bonne récupération, mais qui, néanmoins, ne s'aggravent pas avant la poussée suivante.

*c) Forme progressive secondaire (SP)*

**La majorité des patients ayant une forme RR évoluent secondairement sur un mode progressif** : 50% dans les 10ans, 70% dans les 20ans et jusqu'à 95% dans leur vie.

La forme progressive secondaire est en général définie par une progression confirmée du handicap au delà de 6 mois en dehors de toute poussée.

Le patient va faire de moins en moins de poussées mais le jour où il en fera une, il gagnera en handicap et se retrouvera dans une situation thérapeutique plus compliquée.

*d) Forme progressive primaire (PP)*

15% des patients en moyenne débutent leur SEP par une évolution progressive d'emblée. Il n'y a quasiment pas de poussées mais en évolution de l'handicap, on se retrouve plutôt dans un **pronostic péjoratif et avec des impasses thérapeutiques fréquentes**.

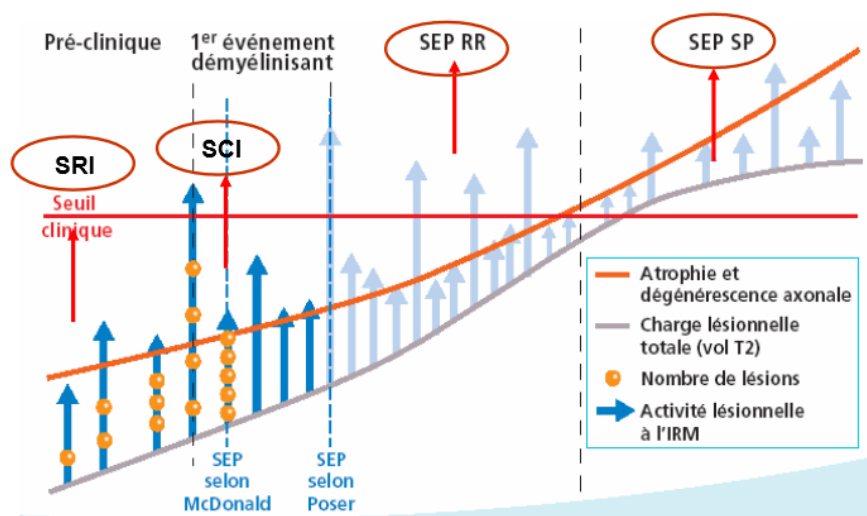


Figure 9 : Les 4 phases de la maladie (d'après C. Pierrot-Deseilligny)

## 5. Symptomatologie

Les symptômes sont assez **variés** et peuvent être **trompeurs**, c'est pour cela qu'en terme de diagnostic, beaucoup de personnes passent à côté de leur première poussée et se retrouvent avec une charge lésionnelle déjà élevée lorsqu'on leur diagnostique enfin leur sclérose en plaques. De plus, ils peuvent être variables d'un individu à l'autre et varier au court du temps chez un même individu.

C'est pour cela qu'il ne faut pas sous-estimer les manifestations cliniques initiales, qui sont le plus souvent mono-symptomatiques (60 %) :

1. **Signes moteurs** : monoparésie ou paraparésie, plus rarement, hémiparésie.
2. **Névrite optique rétrobulbaire (NORB)** : révèle la maladie dans un tiers des cas.  
On observe une baisse de l'acuité visuelle sur quelques heures associée à une douleur péri-orbitaire dans 80 % des cas; un scotome et une dyschromatopsie rouge-vert sont souvent retrouvés. La récupération de la fonction visuelle est complète dans 80 % des cas en 6 mois. Après récupération, il peut survenir à l'effort ou lors d'hyperthermie une baisse transitoire de quelques minutes de l'acuité visuelle (phénomène d'Uhthoff).
3. **Troubles sensitifs** : premières manifestations de la maladie dans 20 % des cas, ils correspondent à des picotements, des fourmillements, des sensations d'hypoesthésie ou même d'anesthésie, des douleurs, des décharges, des sensations de striction ou d'étau, de ruissellement, de chaud, de froid.
4. **Autres symptômes plus rares** : syndrome cérébelleux, atteintes de nerfs crâniens, troubles sphinctériens, fatigue, troubles cognitifs...

Il y a ensuite la **phase d'état** : il s'agit d'un mode évolutif

- Par poussées (85 % des cas) ;
- Avec fréquemment (40–50 %) une évolution progressive secondaire (formes secondairement progressives);
- 15 % des scléroses en plaques sont progressives d'emblée (forme progressive primitive) — elles sont habituellement caractérisées par une atteinte médullaire progressive ; le diagnostic est porté sur les mêmes éléments que les formes rémittentes (positivité de l'IRM, liquide cébrospinal inflammatoire).

Après plus de 10 ans, il existe souvent des troubles sphinctériens urinaires de deux types :

- **Les signes irritatifs** (tels que la pollakiurie, les impériosités) sont dus à une hyperactivité du détrusor et sont retrouvés plus fréquemment chez les femmes
- **Les signes obstructifs** tels qu'une diminution de la force du jet, de sensation de miction incomplète, dysurie, sont plus fréquents chez les hommes

S'ils ne sont pas traités, ils peuvent mener à des complications; notamment des infections urinaires des voies urinaires basses et hautes et une altération de la paroi vésicale ou des voies urinaires.

On retrouve aussi des troubles sexuels type troubles de la sensibilité génitale, diminution de la libido, absence d'orgasme, sécheresse vaginale, troubles de l'érection et de l'éjaculation.

La constipation est courante, mais l'atteinte sphinctérienne anale est plus rare.

Les troubles cognitifs, comme des difficultés de concentration, se retrouvent dans plus de 50% des cas après 5 ans, même s'ils peuvent être présents d'emblée. La fatigue est un symptôme très fréquent, souvent dès son début et même en dehors des poussées, altérant grandement la qualité de vie.

Certains signes cliniques ne sont pas habituels dans la sclérose en plaques : l'hémianopsie latérale homonyme, l'aphasie, la surdité ou le syndrome extrapyramidal. La cécité complète, notamment bilatérale, et l'épilepsie sont exceptionnelles. (22)

## B. Prise en charge thérapeutique

L'objectif thérapeutique chez les patients atteints de sclérose en plaques est multiple :

- **Réduire la survenue des poussées**
- **Limitier la progression du handicap**
- **Améliorer la qualité de vie au quotidien des patients**

La majorité des traitements actuels ciblent plutôt la prise en charge de la forme récurrente-rémittente de la sclérose en plaques.

### 1. Traitement de fond

Trouver le plus rapidement possible un **traitement de fond adapté au patient** constitue une priorité dans la prise en charge d'un patient atteint de sclérose en plaques.

De nombreuses spécialités existent désormais sur le marché grâce aux progrès technologiques et scientifiques des dernières années, mais une stratégie thérapeutique est en place afin de d'aider l'équipe soignante à choisir le médicament le plus adapté à chaque patient.

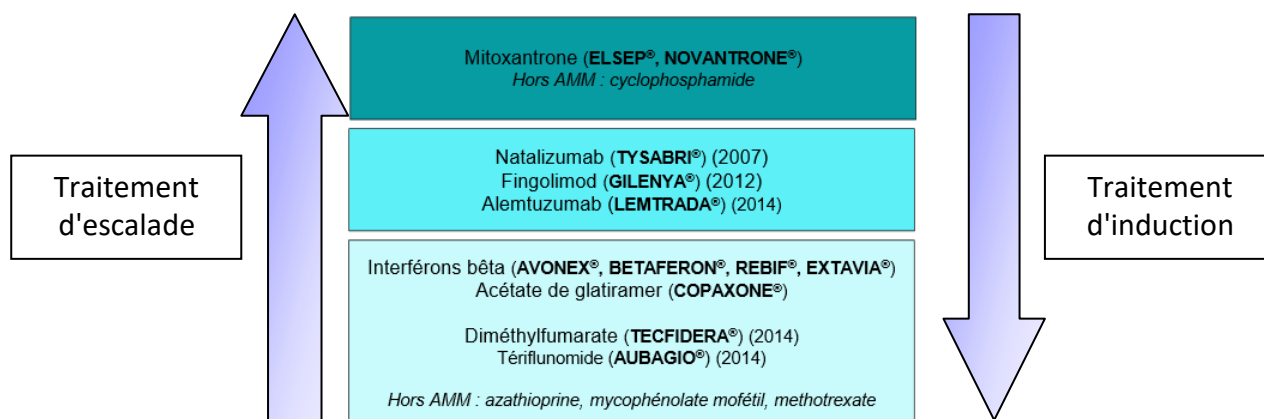


Figure 10 : Stratégie actuelle des traitements de fond de la SEP

#### a) Traitement de première ligne : les immunomodulateurs

En première ligne, on utilisera les interférons bêta commercialisés dans différentes spécialités, ainsi que l'acétate de glatiramère.

*Tableau 1 : Immunomodulateurs utilisés en première ligne*

Nom	Classe pharmacologique	Administration et posologie	Effets indésirables	Contre-indication	Efficacité
<b>Bétaféron® (Interféron bêta 1b)</b>	Cytokines médiatrices d'activité antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice	1 inj SC tous les 2j	Syndrome pseudo-grippal	Troubles dépressifs  Epilepsie non contrôlée  Grossesse et allaitement	Diminution d'env 30% de la fréquence des poussées
<b>Extavia® (Interféron bêta 1b)</b>		1 inj SC tous les 2j	Réactions cutanées au point d'injection		Réduction de 50 à 70% du nombre de lésions visibles à l'IRM
<b>Rebif® (Interféron bêta 1a)</b>		1 inj SC 3x/semaine	Syndrome dépressif		
<b>Avonex® (Interféron bêta 1a)</b>		1 inj IM 1x/semaine	Apparition d'anticorps neutralisants  Troubles digestifs  Myalgies		Retardent de quelques mois la progression du handicap moteur lié aux poussées
<b>Indication de base des IFN :</b> SEP-RR avec 2 poussées ou plus survenues au cours des 2 dernières années (Bétaféron®, Extavia®, Rebif) ou 3 dernières années pour Avonex®. + Patients ayant présenté un seul évènement démyélinisant ayant nécessité un traitement par corticoïdes IV et considérés comme à haut risque de développer une SEP cliniquement définie. + Patients atteints de SEP secondairement progressive s'ils présentent des poussées existantes ou surajoutées (sauf Avonex® et Rebif®)					
<b>Copaxone® (Acétate de glatiramère) 20mg/mL</b>	Immunomodulateur synthétique de nature polypeptidique "leurre"	1 inj SC par jour	Réactions au point d'injection  Bouffée vasomotrice  Dyspnée  Palpitations, tachycardie	Hypersensibilité au principe actif	Diminution d'env 30% de la fréquence des poussées
<b>Indication de la Copaxone® :</b> SEP-RR avec 2 poussées ou plus survenues au cours des 2 dernières années + Patients ayant présenté un seul évènement démyélinisant ayant nécessité un traitement par corticoïdes IV et considérés comme à haut risque de développer une SEP cliniquement définie. <b>Surveillance particulière pendant traitement :</b> NFS, fonction hépatique et rénale					

Point important pour les injections SC : effectuer une rotation des sites d'injection à chaque fois en privilégiant les bras, ventre, cuisses et fesses.

*b) Traitements de seconde ligne : immunosuppresseurs*

En seconde ligne, on utilisera des immunosuppresseurs comme le Natalizumab et le Fingolimod.

*Tableau 2: Immunosuppresseurs utilisés en seconde ligne*

Nom	Classe pharmacologique	Administration et posologie	Effets indésirables	Contre-indication	Efficacité
<b>Tysabri® (Natalizumab) 300mg/15mL</b>	Anticorps monoclonal (anti-α4 intégrine humanisé recombinant)	1 inj IV / mois	Augmentation du risque infectieux  LEMP  Plus fréquents : vertiges, fièvre, frissons, céphalées, fatigue, troubles digestifs, troubles hépatiques	*Hypersensibilité *LEMP *Risque accru d'infections opportunistes, immunodéprimés *Association avec IFB bêta ou acétate de glatiramère *Cancers diagnostiqués en évolution *Age < 18ans *Grossesse, allaitement	Diminution de 42% du risque de progression du handicap  Réduction relative de 68% du score annualisé des poussées (26)
<b>Indications Tysabri® :</b> - SEP d'évolution rapide (plus d'une poussée invalidante avec au moins une lésion en T2) - Patients n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit aux IFN					
<b>Gylenia® (Fingolimod) 0,5mg</b>	Modulateur des récepteurs à la sphingosine 1-phosphate	1 gélule PO/ jour	Bradycardie, BAV  Cytolyse hépatique  Œdème maculaire  Lymphopénie  Risque d'infections	Hypersensibilité  Risque accru d'infections opportunistes, immunodéprimés  Cancers diagnostiqués en évolution  Insuffisance hépatique sévère	Réduction de 60% du taux annualisé de poussées (27)
<b>Indications Gylenia® :</b> - Patients n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit par au moins un traitement de fond de la sclérose en plaques pendant au moins un an - Patients présentant une SEP-RR sévère et d'évolution rapide, définie par 2 poussées invalidantes ou plus au cours d'une année associées à 1 ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de Gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2  <b>Suivi Gylenia® :</b> - NFS régulière en cas d'infection - Bilan hépatique, ophtalmologique - Surveillance régulière de la FC et de la PA					

*c) Traitement de 3ème ligne*

En troisième ligne, après échec des autres traitements en général, on utilisera la mitoxantrone surtout, mais qui a le désavantage de comporter de nombreux effets indésirables.

Tableau 3: Traitement de 3ème ligne

Nom	Classe pharmacologique	Administration et posologie	Effets indésirables	Contre-indication	Surveillance
<b><u>Elsep<sup>®</sup>, Novantrone<sup>®</sup> (Mitoxanthrone) 1 2mg/mL</u></b>	Cytotoxique, agent intercalant de l'ADN et l'ARN	1 inj IV/mois (maximum 6mois)	Nausées Alopécie Neutropénie Aménorrhée Cardiotoxicité Leucémie aigue Myélo-blastique	Hypersensibilité Cure antérieure d'anthracyclines Cardiopathies Myélodysplasie Anomalie NFS Grossesse, allaitement Insuffisance hépatique	Cardiaque NFS
<b>Indication :</b> formes agressives de sclérose en plaques de type récurrente/rémittente ou de type secondairement progressive en 3ème voir 4ème intention					

Utilisation possible en dernier recours d'autres immunosuppresseurs : cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, mycophénolate.

d) Nouveaux traitements

La prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaque a connu de nombreuses innovations ces dernières années, notamment par la possibilité d'utiliser des formes orales comme le Diméthyl-fumarate, le Tériflunomide.

Tableau 4: Nouveaux traitements

Nom	Classe pharmacologique	Administration et posologie	Effets indésirables	Contre-indication	Efficacité
<b>Tecfidera<sup>®</sup> (Diméthyl-fumarate) 120mg et 140mg</b>	Anti-inflammatoire, anti-oxydant et immunomodulateur	120mg 2x/jour pendant 7jours  Puis 240mg 2x/jour	Tbles digestifs  Bouffées congestives  Lymphopénie, leucopénie  Prurit, rash, érythème  Protéinurie  Hépatotoxicité	Hypersensibilibilité	Réduction de 53% du taux annualisé de poussées  Diminution de l'activité anti-inflammatoire à l'IRM  Diminution de 38% du risque de progression du handicap à 3mois (28)



<b>Aubagio® (Térfalunomide) 14mg</b>	Immunosuppresseur sélectif et réversible de la dihydroorotate déshydrogénase (DHO-DH)	1 comprimé/j	Risque d'infections  Anomalies NFS  Tbles digestifs Hépatotoxicité  Anxiété  Alopecie  Hypertension  Paresthésies	Hypersensibilité  Insuffisance hépatique et/ou rénale sévères  Grossesse, allaitement  Immunodéficience  Anomalies NFS  Infection sévère  Hypoprotéinémie sévère	Réduction de 31% du taux annualisé de poussées  Diminution de l'activité anti-inflammatoire à l'IRM  Diminution de 30% du risque de progression du handicap à 3mois (29)
<b>Indications Tecfidera® et Aubagio : SEP-RR en première intention</b>					
<b>Surveillance : NFS, bilan hépatique</b>					
<b>Lemtrada® (Alemtuzumab) 12mg</b>	Anticorps monoclonal humanisé anti-CD52	12mg/j IV pendant 5j  Puis 12mg/j IV pendant 3j un an après	Risque d'infections  Tbles digestifs  Céphalées  Douleurs articulaires  Tbles thyroïdiens  Allergies	Hypersensibilité  Immunodéficience  Cancer évolutif  ATCD de LEMP  Grossesse et allaitement	Diminution de 49% de la fréquence des poussées par rapport aux IFN bêta-1a (30)
<b>Indication Lemtrada® : SEP-RR en dernier recours</b>					
<b>Surveillance : NFS, créatininémie, analyse microscopique des urines, bilan thyroïdien</b>					
<b>Ocrelizumab (en essai, études de phase III)</b>	Anticorps monoclonal humanisé anti-CD20	1 perfusion à J1 et J15, tous les 6 mois	Risque d'infections  Augmentation du risque de cancer  Allergies	Hypersensibilité  Immunodéficience  Cancer évolutif  ATCD de LEMP  Grossesse et allaitement	Retarde l'évolution de la maladie  Diminution du nombre de poussées de 45% de la forme RR (31)

## 2. Traitement des poussées

La prise en charge de la poussée consiste en une corticothérapie avec **bolus de Solumédrol®** par voie **intraveineuse en quatre à six heures** (1g/jour), **pendant 3 à 5 jours**. Les perfusions peuvent aussi bien se faire en hôpital de jour qu'à domicile.

Le traitement de la poussée ne constitue pas une urgence en soi-même, cela **permet de diminuer la durée et l'intensité de la poussée** et permettra seulement une récupération plus rapide si administré plus rapidement. Il faut noter que l'évolution de la pathologie et de l'handicap sera la même avec ou sans corticothérapie, le plus important étant de la mise en place précoce d'un traitement de fond adapté au patient.

## 3. Traitement des symptômes

La prise en charge des symptômes liés à la maladie est primordiale afin d'améliorer la qualité de vie des patients atteintes de sclérose en plaques. Les symptômes étant très variés et personne-dépendants, les traitements en sont multiples :

- Traitements des **troubles de la marche** avec par exemple la fampridine (Fampyra®)
- Traitements de la **spasticité** avec le Baclofène (Lioresal®), Dantrolène (Dantrium®) , diazepam (Valium®)
- Traitements de la **fatigue** avec l'Amantadine (Mantadix®), la L-carnitine (Lévocarnil®) (toutes deux hors-AMM)
- Traitements de la **douleur**, d'abord avec des antalgiques de palier I à base de paracétamol mais cela se révèle souvent insuffisant car la majorité des douleurs sont neurogènes et très intenses. On utilisera ainsi certains antiépileptiques comme la Carbamazépine, Clonazepam, Valproate de sodium, Gabapentine, Prégabaline. On peut également utiliser un antalgique de palier 3 qui est le tramadol à libération prolongée, ainsi que les antidépresseurs tricycliques (Clomipramine, Amitriptyline) pour les douleurs neurogènes continues à type de brûlure. (32 Ouallet)
- Traitements des **troubles vésicaux** après analyse du bilan urodynamique : anticholinergiques et  $\alpha$ -bloquants, auto-sondage..
- Troubles **sexuels** : vasodilatateur en association avec une prise en charge psychologique et sexologique.

L'objectif sera donc de trouver les médicaments soulageant le mieux les symptômes ressentis par le patient, tout en allégeant autant que possible cette liste car les associations de ces médicaments peuvent accentuer les effets indésirables et rajouter d'autres symptômes altérant la qualité de vie.

## C. Le versant multidisciplinaire

### 1. Rééducation

La rééducation joue un rôle très important dans la prise en charge des patients ayant la sclérose en plaque car celle-ci reste une maladie neurologique évolutive et dégénérative, qui peut être plus ou moins handicapante, parfois invalidante.

Plusieurs professions seront concernées, comme les médecins de médecine physique et de réadaptation, les kinésithérapeutes et ergothérapeutes, orthophonistes, psychologues...

#### a) *Kinésithérapie*

Les principes de rééducation kinésithérapeutes de la SEP sont multiples :

- **La fatigue**: quasi omniprésente, l'objectif sera ici d'alterner le temps de travail actif (rééducation physique, sollicitations motrices ...) et passif (pauses de récupération, mobilisations passives, sollicitations motrices...)
- **La spasticité fréquente** justifie des étirements adaptés et spécifiques pour éviter les déformations orthopédiques
- **Les troubles de l'équilibre** nécessitent une rééducation proprioceptive adaptée à l'état neurologique du patient
- **La rééducation de la déambulation** privilégie la sécurité et la prévention des chutes et apprend aux patients le relevage au sol
- **La rééducation de l'autonomie** repose sur la réalisation sécuritaire des transferts
- **Le renforcement musculaire** a un bénéfice certain sur la gestion de la fatigue et l'amélioration de la thymie (33)

#### b) *Ergothérapie*

L'ergothérapeute quand à lui va travailler avec le patient sur les **gestes de la vie quotidienne** ainsi que sur **l'aménagement de l'environnement** si nécessaire. Une évaluation en amont est indispensable car les modalités de prise en charge varient selon les stades évolutifs de la sclérose en plaque.

#### c) *Rééducation en fonction du stade de l'handicap*

L'évaluation de l'handicap repose sur **l'échelle EDSS** avec un score de 0 (normal) à 10 (décès). On peut décrire 5 stades de handicap : (34)

<b>Score 0</b>	Absence de déficit neurologique	/
<b>Score 1 à 3</b>	Déficit minime	Marche normale
<b>Score 4 à 5</b>	Déficit modéré	Difficultés à la marche avec réduction du périmètre de marche
<b>Score 6 à 6,5</b>	Déficit important	Nécessité d'une aide à la marche
<b>Score 7 et +</b>	Déficit sévère	Incapacité à se déplacer seuls ou nécessité d'un fauteuil roulant

Tableau 5 : Stades de handicap

EDSS	Prise en charge centré sur :
EDSS < 2	Conseils, activités sportives, cryothérapie
$2 \leq \text{EDSS} \leq 5$	Marche, équilibre, coordination, préhension, renforcement musculaire
$6 \leq \text{EDSS} \leq 7$	Spasticité, entretien des mobilités articulaires, aménagement du lieu de vie
$8 \leq \text{EDSS} \leq 10$	Maintien à domicile, entretien de la mobilité articulaire, des capacités respiratoires, adaptation du matériel et des aides techniques pour les actes de la vie quotidienne

Tableau 6 : Modalités de prise en charge selon l'EDSS (35)

## 2. Prise en charge orthophonique

La rééducation orthophonique prend en charge de nombreux symptômes de la sclérose en plaque comme :

- **Les troubles du langage** : les patients sont le plus souvent gênés par une difficulté d'accès au lexique (manque de mots)
- **Les problèmes d'élocution** : souvent en rapport avec une paralysie faciale ou avec un syndrome cérébelleux
- **Les problèmes de contrôle du souffle** : peuvent conduire à une hypophonie
- **Les troubles de la mémoire** : ils concernent surtout les faits récents
- **Les troubles de la concentration et de l'attention**
- **Les troubles de la déglutition** : se manifestent le plus souvent par des fausses routes lors de l'alimentation

Le travail de l'orthophoniste va être de diminuer au mieux tous ces troubles notamment par des exercices d'articulation, de coordination du souffle, un contrôle du débit des mots et de l'écriture, des stimulations sensibles et sensorielles du palais et de l'intérieur de la bouche, un travail des muscles de la langue .. (36)

## 3. Prise en charge psychologique

L'objectif des psychologues sera d'aider le patient à "s'adapter" à la sclérose en plaques.

Pour cela, il faut prendre en compte 5 paramètres :

- **La personnalité du patient** qui peut évoluer au gré des événements
- **La qualité du soutien intrafamilial** : permet de garder un cadre régulier et structurant dans la vie du patient malgré tous les bouleversements et moments de stress occasionnés par la pathologie
- **Les compétences d'ouverture sociale**, très importantes car à travers la communication, elles aident le malade à se sentir soutenu dans les moments heureux et malheureux.
- **La qualité de la relation avec le médecin** et autres professionnels de santé : il est capital que le patient sente qu'il peut s'appuyer matériellement et émotionnellement sur son médecin en cas de difficultés.
- **L'évolution de la maladie et son pronostic** : la sclérose en plaques est une maladie qui peut évoluer rapidement ou progressivement, qui aura des impacts psychologiques différents sur les patients, laissant des plages de repos psychiques d'une durée plus ou moins longue. (37)

#### 4. Médecines non conventionnelles

De nombreux termes sont utilisés dans le domaine de la Médecine Complémentaire et Alternative (MCA). « Médecine non conventionnelle » est un terme général qui recouvre les **thérapies qui ne sont généralement pas enseignées dans les écoles de médecine ou proposées dans les hôpitaux.**

Les termes « complémentaire » et « alternative » qualifient la manière dont ces thérapies non conventionnelles sont utilisées : les thérapies complémentaires sont utilisées conjointement avec la médecine traditionnelle, alors que les thérapies alternatives sont utilisées à la place de la médecine conventionnelle.

Dans la sclérose en plaques, la plupart des patients ont recours à la médecine non conventionnelle de façon complémentaire (entre 25 et 75 % en Europe, au Canada et en Australie).

Il y a deux principaux types d'effets thérapeutiques :

- **"modificateur de la maladie"**, cherchant à ralentir l'évolution de la maladie
- **"symptomatique"**, cherchant ici à diminuer la gravité de la symptomatologie liée à la maladie

Le **yoga** peut soulager la fatigue liée à la SEP, alors que différentes approches psychocorporelles peuvent s'avérer bénéfiques concernant certains symptômes, parmi lesquels l'anxiété, la dépression et la douleur.

**L'acupuncture** et la **médecine traditionnelle chinoise** peuvent également produire des effets symptomatiques, tout comme la **musicothérapie**.

Certaines thérapies de MCA peuvent avoir des effets aussi bien symptomatiques que modificateurs de la maladie. **La vitamine D**, qui est un traitement efficace contre l'ostéoporose (pathologie associée à la SEP), peut également ralentir l'évolution de la SEP.

**Le cannabis**, quant à lui, peut avoir un effet modificateur de la maladie et soulager différents symptômes de la SEP, dont la rigidité musculaire et la douleur. (38)

Une spécialité nommée Sativex® contenant du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et du cannabidiol (CBD), est actuellement sous ATU en France sous forme de spray buccal, avec comme indication la spasticité dans la sclérose en plaques, après échec des autres thérapeutiques. Il possède cependant de nombreux effets indésirables qu'il ne faut pas négliger, la majorité étant des effets neuropsychiques (étourdissements, somnolence/fatigue) et gastro-intestinaux (nausées, sécheresse buccale).

Il n'est toujours commercialisé en France bien que son AMM ait été obtenue en Janvier 2014, la seule étape bloquant le processus étant un désaccord sans fin sur le prix entre le CEPS et le laboratoire. Cependant, il faut rester vigilant car il n'y a pas suffisamment d'études qui ont été réalisées permettant de prouver leur efficacité dans la sclérose en plaques, et il n'est pas exclu que certaines thérapeutiques soient nuisibles, nocives car les effets secondaires n'ont pas été entièrement démontrés.

## 5. Associations de patients

Il existe de nombreuses associations de patients atteints de sclérose en plaques en France. Parmi celles-ci, on retrouve l'**UNISEP (Union pour la lutte contre la sclérose en plaques)** qui comprend notamment:

- l'APF : l'association des Paralysés de France
- l'AFSEP : l'association française des sclérosés en plaques
- l'ARSEP : la fondation d'aide à la recherche sur la sclérose en plaques (société savante) (39)

Ces associations ont un rôle d'information, d'écoute, d'échanges d'expériences avec d'autres personnes atteintes de sclérose en plaques ou leur entourage.

Elles peuvent également soutenir les patients dans la gestion de la vie pratique et du quotidien: aide concernant les services médico-sociaux, droits et démarches administratives, conseils juridiques...(40)

### D. Education thérapeutique du patient (ETP)

#### 1. Généralités de l'ETP

##### *a) Définitions*

L'éducation thérapeutique est un concept plutôt récent prenant une ampleur de plus en plus importante. Plusieurs définitions se sont succédées et complétées:

- selon l'**OMS** en 1998 : "L'éducation thérapeutique du patient vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique".
- selon le **Ministère de la Santé** en 2002: "L'éducation thérapeutique du patient vise à aider le patient et son entourage à comprendre sa maladie, les prescriptions qui lui sont faites, y compris en matière d'hygiène de vie, et à faciliter la coopération avec les soignants. Cette acquisition de connaissances a pour objectif de favoriser un changement de comportement des patients."
- selon la **loi HPST** (Hôpital-Patient-Santé-Territoire) en 2009: "L'éducation thérapeutique s'inscrit dans un parcours de soins du patient. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie. Elle n'est pas opposable au malade et ne peut conditionner le taux de remboursement de ses actes et des médicaments afférents à sa maladie."

##### *b) Mise en place d'un programme d'ETP*

La mise en place de programmes d'éducation thérapeutique doit répondre au l'arrêté du 14/01/2015 modifiant l'arrêté du 02/08/2010 fixant les conditions d'autorisation par les Agences Régionales de Santé (ARS).

Tout d'abord, les programmes d'ETP doivent répondre à un cahier des charges national, mis en œuvre au niveau régional par les ARS et à l'évaluation par la Haute Autorité de Santé (HAS). Un dossier de demande doit être envoyé à l'ARS, précisant les objectifs du programme, le nombre et qualifications des intervenants, la population concernée et les sources prévisionnelles de financement.

Le directeur de l'ARS a un délai de 2 mois pour donner son accord ou non, et de là, l'autorisation sera valable pendant 4 ans, avec possibilité de retrait de l'autorisation délivrée si jugé nécessaire.

Ils doivent être coordonnés par un médecin, un autre professionnel de santé ou par un représentant mandaté d'une association de patients. L'ETP doit être mise en œuvre par au moins deux professionnels de santé de professions différentes (dont au moins un médecin), le point clé étant la multidisciplinarité.

Afin de pouvoir participer à un programme d'ETP, le professionnel de santé doit avoir bénéficié d'une formation d'au moins 40 heures d'enseignements théoriques et pratiques ou bien avoir une expérience rapportée par écrit d'au moins 2 ans dans un programme d'ETP.

**L'ETP est donc un processus d'apprentissage centré sur le patient et sa pathologie chronique.** Elle prend en compte les processus d'adaptation du patient, ses croyances et ses représentations concernant sa maladie et son traitement, ses besoins qu'ils soient ou non exprimés. Elle est ainsi multi-professionnelle, interdisciplinaire et intersectorielle. (41)

### *c) Compétences à acquérir par le patient*

Les objectifs de l'ETP pour le patient consistent à acquérir deux types de compétences, les compétences d'autosoins et d'adaptation, que l'on peut résumer comme cela (42):

*Tableau 7: Compétences à acquérir par les patients*

Compétences d'auto-soins	Compétences d'auto-adaptation
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Soulager les symptômes</li> <li>✓ Prendre en compte les résultats d'une autosurveillance, d'une automesure.</li> <li>✓ Adapter des doses de médicaments, initier un auto-traitement.</li> <li>✓ Réaliser des gestes techniques et des soins.</li> <li>✓ Mettre en œuvre des modifications à son mode de vie (équilibre diététique, activité physique, etc.).</li> <li>✓ Prévenir des complications évitables.</li> <li>✓ Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie.</li> <li>✓ Impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent</li> <li>✓ Reconnaître les signes d'alerte et de crise et la conduite à tenir.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Se connaître soi-même, avoir confiance en soi.</li> <li>✓ Savoir gérer ses émotions et maîtriser son stress.</li> <li>✓ Développer un raisonnement créatif et une réflexion critique.</li> <li>✓ Développer des compétences en matière de communication et de relations interpersonnelles.</li> <li>✓ Prendre des décisions et résoudre un problème.</li> <li>✓ Se fixer des buts à atteindre et faire des choix.</li> <li>✓ S'observer, s'évaluer et se renforcer</li> </ul>

#### d) Déroulement d'un programme d'ETP

Le déroulement d'un programme d'ETP peut être schématisé ainsi :

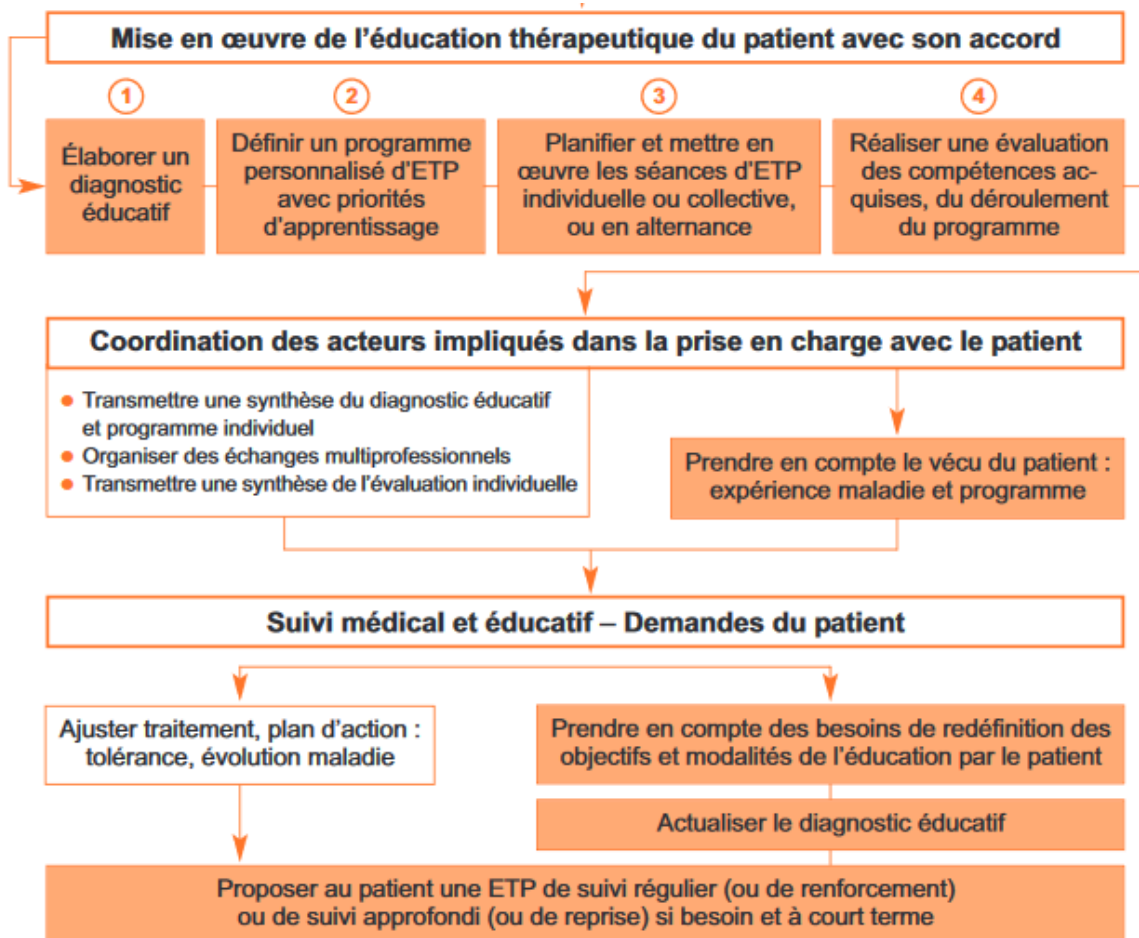


Figure 11 : Déroulement d'un programme d'ETP

Un diagnostic éducatif ou bilan éducatif partagé, première étape du processus, peut se résumer sous forme de 5 principales questions afin de pouvoir définir un programme personnalisé d'ETP:

- Qu'est ce qu'il (elle) a ?
- Qu'est ce qu'il (elle) fait ?
- Qu'est ce qu'il (elle) sait ?
- Qui est il (elle) ?
- Quels sont ses projets ?

Les éducateurs peuvent décider de séances individuelles et/ou collectives selon les besoins du patient et l'attente des éducateurs. L'évaluation finale est primordiale aussi bien pour recueillir l'état de connaissances final des patients, mais également afin de percevoir leur avis sur le programme en lui-même afin de l'améliorer si nécessaire. (42)

Etape importante, les activités de coordination et de partage d'informations entre les intervenants au sein du programme et avec les autres intervenants du parcours de soins du patient sur : les informations relatives à l'entrée du patient dans le programme d'ETP, la synthèse du diagnostic éducatif et du programme individualisé, la synthèse des séances d'ETP, l'évaluation individuelle des acquisitions, et le suivi éducatif envisagé.



### e) Processus de l'auto-évaluation annuelle d'un programme d'ETP

L'auto-évaluation annuelle permet d'améliorer continuellement la qualité et d'ajuster le programme tout au long de sa mise en œuvre. Il s'agit d'une démarche collective et participative sous la responsabilité du coordinateur du programme permettant de mettre en évidence les forces et les faiblesses du programme d'ETP.

Par rapport à l'auto-évaluation annuelle qui représente une approche pédagogique pour l'équipe, l'évaluation quadriennale détermine si un programme fonctionne bien dans son ensemble pour décider de sa poursuite, le cas échéant de sa réorientation, ou de son arrêt.

(43)

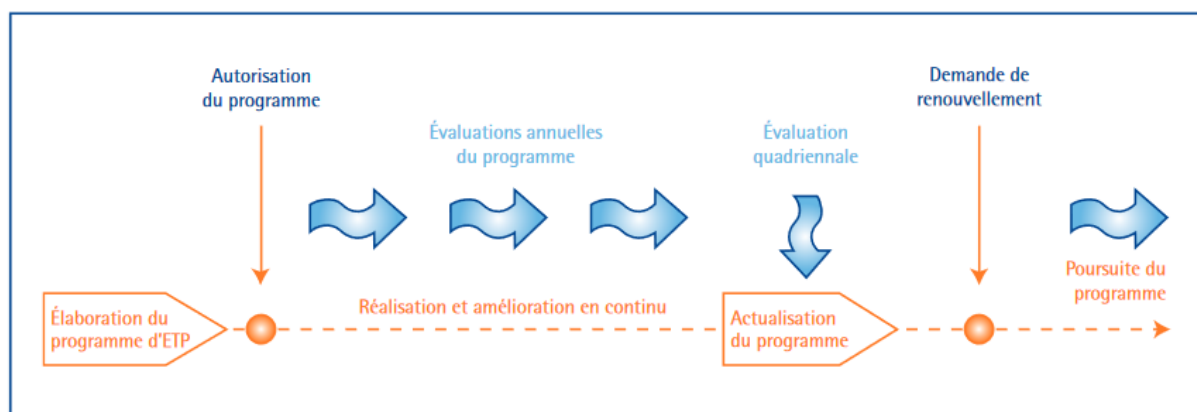


Figure 12 : Processus d'évaluation des programmes d'ETP

On comprend donc que la sclérose en plaque par sa chronicité, sa symptomatologie variée altérant fréquemment la qualité de vie, ainsi que son panel de traitements complexes s'inscrit parfaitement dans ces définitions et nécessite une prise en charge multidisciplinaire via un programme d'éducation thérapeutique du patient.

Ce programme s'inclut parfaitement dans le cadre hospitalier, prenant en considération l'handicap généré par la pathologie ainsi que la composante technique liée au traitement (notamment les auto-injections pouvant poser des problèmes de tolérance et d'observance).

## 2. Place du pharmacien

En tant que pharmaciens, nous avons un rôle très important dans la prise en charge du patient, et encore plus dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique, car celle-ci fait partie intégrante des soins pharmaceutiques. On tend à cibler le plus possible vers le patient, et non la thérapeutique.

Les nouvelles missions (facultatives) du pharmacien décrites par la loi HPST font référence à ce concept; en effet, dorénavant, les pharmaciens peuvent notamment, à leur initiative, **"participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients"**.

(44)

Les **atouts des pharmaciens** sont multiples dans ce contexte :

- Une proximité géographique
- L'accessibilité et la disponibilité sur des plages horaires étendues
- Le contact fréquent avec le public avec suivi longitudinal
- Leur connaissance globale du médicament
- Une relation de confiance instaurée avec le patient
- Une crédibilité auprès du public en tant que professionnel de santé
- Une formation à la fois scientifique et professionnelle

Les **rôles** du pharmacien en ETP seront multiples :

- Informer en termes de santé publique sur la prévention et le dépistage ;
- Soutenir et accompagner les patients ;
- Expliquer et informer sur la pathologie et ses traitements ;
- Promouvoir le bon usage du médicament ;
- Ecouter, maintenir une vigilance active et de prévention de la iatrogénie (45)

Le pharmacien peut être :

- Un éducateur « **générique** », pour ce qui est de l'amorce du dispositif- diagnostic éducatif-débouchant sur l'identification de besoins et d'objectifs d'apprentissage validés par le patient lui-même après négociation ;
- Un éducateur « **spécialisé** », si les objectifs négociés sont en lien avec la thérapeutique médicamenteuse et la maladie, la gestion des traitements, les représentations associées, les difficultés rencontrées au quotidien avec les médicaments (46)

Dans la sclérose en plaque, le rôle de pharmacien éducateur s'est développé d'avantage dans le milieu hospitalier et a toute sa place pour enrichir les équipes pluriprofessionnelles d'éducation thérapeutique.

### 3. Mise en pratique de l'Education Thérapeutique du Patient

#### *a) Réseau SEP Auvergne :*

Le programme d'ETP mis en place en 2011 par le réseau NeuroSEP-Auvergne est coordonné par une équipe pluridisciplinaire et se divise en trois parties :

- La gestion de la fatigue en 2 séances collectives, avec séances téléphoniques de suivi
- La gestion des troubles cognitifs par un programme collectif de remédiation cognitive avec évaluation pré et post-stimulation
- La maîtrise des techniques d'auto-injections en séances individuelles au domicile du patient

Un questionnaire de satisfaction a été remis à chaque patient à l'issue de ces différentes sessions. Depuis 2011, plus de 170 patients ont bénéficié de ce programme (20 pour la gestion de la fatigue, plus de 130 pour la maîtrise des techniques d'injection et le reste pour la gestion des troubles cognitifs). Les questionnaires réalisés à l'issue des différentes sessions de 2011 ont montré une satisfaction importante des patients sur l'organisation du programme, la clarté des informations partagées, leur application dans la vie quotidienne et l'utilité des stratégies d'adaptation. De plus, la plainte cognitive semble être diminuée.

*b) Aquisep33: réseau aquitain de prise en charge de la SEP*

Ce réseau a été créé en 1998 par les neurologues prenant en charge les patients atteints de SEP en Aquitaine, puis a associé d'autres disciplines (MPR, radiologie, paramédicaux...). Son activité a été officialisée par les autorités de santé en 2005.

Aquisep 33 permet la coordination et l'animation d'un programme d'éducation thérapeutique dédié aux patients et leur entourage avec des groupes de paroles, des ateliers collectifs sur la maladie et les symptômes, apprentissage technique aux auto-injections ...).

*c) Programme d'éducation thérapeutique FondaSEP*

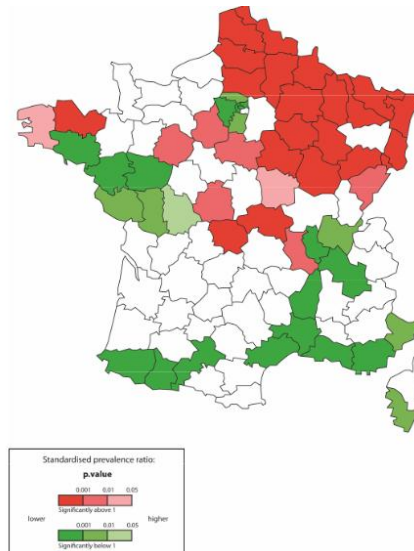
Les séances d'ETP dans ce programme ont pour thèmes :

- Mieux connaître la sclérose en plaques
- Savoir reconnaître et gérer une poussée de sclérose en plaques
- Sclérose en plaques et voyage
- Annonce du diagnostic aux familles et aux proches
- Sclérose en plaques et fatigue
- Réflexologie : "Préserver l'harmonie corporelle"
- Apprentissage à l'auto-injection
- La gestion des émotions

## II. Situation régionale et contexte au Centre Hospitalier de Lens

### A. Situation régionale

Comme nous le montrait la figure 4 page 17, **les Hauts de France sont touchés par une prévalence très élevée de personnes atteintes de la sclérose en plaques**. Dans la région Nord-Pas de Calais, plus de 4500 personnes sont touchées, c'est pourquoi l'existence de structures de prise en charge des patients atteints de SEP ont d'autant plus leur importance.



Concernant la sclérose en plaques, en 2013, dans le Nord-Pas de Calais :

- Le taux de prévalence est de 138 (pour 100 000 habitants)
- Le taux d'incidence est de 8 (pour 100 000 habitants)
- 30% d'hommes pour 70% de femmes sont touchés
- L'âge moyen est de 49 ans (46)

### B. G-SEP et "école de la SEP"

Le réseau G-SEP (Groupe septentrional d'études et de prise en charge de la Sclérose en Plaques) est un **réseau régional de soins multidisciplinaire** dans la sclérose en plaques pour le Nord Pas de Calais, Somme et l'Aisne. Il a été initié par des neurologues et des rééducateurs et consiste en un réseau ville-hôpital centré sur la prise en charge médicale, paramédicale, psychologique et sociale des patients atteints de sclérose en plaques à proximité de leur lieu de résidence.

Les objectifs principaux sont multiples :

- Coordonner et assurer la continuité des soins à proximité du lieu de vie des patients, harmoniser les pratiques
- Approche multidisciplinaire et diagnostique commune standardisée
- Protocoles thérapeutiques
- Formation des Professionnels de santé en permettant une mise à jour régulière des connaissances
- Optimisation de la Formation des Intervenants
- Diffusion de la recherche
- Amélioration du potentiel de recherche thérapeutique et socio-économique

### Les missions :

- La Coordination de la Prise en Charge pluridisciplinaire
- La Formation
- La Standardisation (diagnostic, protocoles)
- La Recherche
- La Communication

L'équipe coordinatrice comprend les secrétaires sociales, l'infirmière coordinatrice, la coordinatrice médicale et les attachés de recherche clinique ainsi que la coordinatrice médico-administrative.

**G-SEP met en place chaque année "L'école de la SEP" pour les patients récemment diagnostiqués.** Il s'agit de formations pour s'informer, comprendre et mieux gérer sa vie avec sa sclérose en plaques décomposées en 4 séances :

- Présentation de la maladie, symptômes, annonce du diagnostic
- Traitements des poussées, de fond, médecines complémentaires et perspectives thérapeutiques
- Traitements symptomatiques et aspect psychologique
- Impact sur les différents actes de la vie quotidienne (travail, assurance, exercice physique...)

Un support écrit résumant chaque séance est remis au patient. Un questionnaire d'évaluation sur le programme est remis et rempli par chaque participant.( 47)

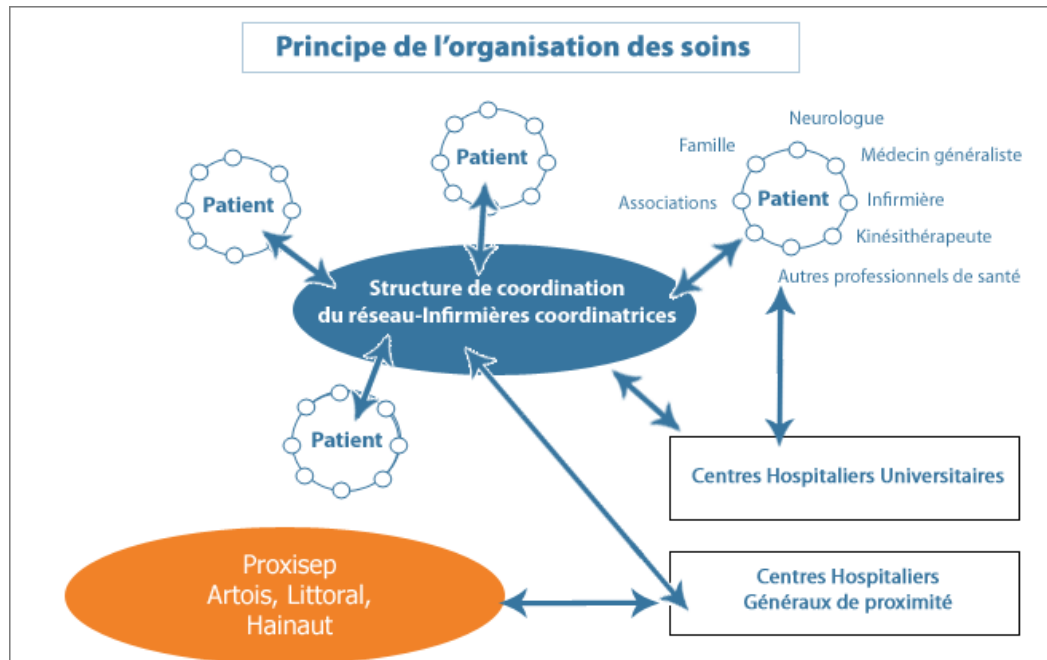


Figure13 : Principe de l'organisation des soins avec G-SEP

## C. Contexte au Centre Hospitalier de Lens

### 1. Contexte général

Le Centre Hospitalier de Lens est particulièrement impliqué dans l'éducation thérapeutique de ses patients. L'hôpital a rempli, envoyé et soumis un dossier d' autorisation de programme d'éducation thérapeutique à l'Agence Régionale de Santé (ARS) afin d'être reconnu officiellement. Après analyse et recevabilité du dossier, a pu se constituer une équipe pluriprofessionnelle d'ETP comprenant des:

- Pharmaciens
- Neuropsychologues
- Neurologues
- Infirmières
- Diététicienne
- Kinésithérapeute

Le patient rentre dans le programme d'ETP en donnant son consentement, puis on effectue un diagnostic éducatif partagé définissant des objectifs qui permettront d'animer les 3 séances d'ETP. Dans cette démarche éducative ont été développés :

- Des ateliers kiné,
- Des groupes de paroles,
- Des ateliers poussées,
- Des ateliers Tysabri®
- Un processus d'évaluation et d'auto-évaluation

### 2. Atelier poussées

Prenons comme exemple l'atelier poussées; il se déroule en deux séances collectives à 15 jours d'intervalle en présence soit d'un duo médecin-infirmière soit d'un duo pharmacien-diététicien.



















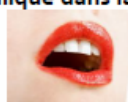
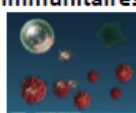





La première séance aborde différents thèmes comme:

- Définition et mécanisme d'action d'une poussée de sclérose en plaques
- Différence entre poussée et pseudo-poussée
- Conditions de déclenchement d'une poussée
- Modalités de traitement d'une poussée
- Points clés à connaître sur les corticoïdes
- Comportement et adaptation de traitement à adopter en cas de poussée
- Qui et quand appeler

La deuxième séance est tournée vers l'aspect diététique, comment bien manger avec la sclérose en plaques.

Tous ces thèmes sont évoqués avec le groupe de patients sous forme ludique à travers de carte avec des questions qu'il faut apposer sur une planche divisées en trois catégories :

- réponses vraies
- réponses fausses
- je ne sais pas

<p>1/ Je dois continuer mon traitement de fond lorsque je reçois des bolus de Solumédrol</p> 	<p>2/ Je dois arrêter mon traitement de fond si je ressens les symptômes d'une poussée</p> 	<p>3/ Je ne dois pas prendre de corticoïdes à cause des effets secondaires</p> 	<p>4/ Il faut avoir peur des corticoïdes</p> 
<p>5/ Les corticoïdes rendent nerveux et insomniaques. L'injection doit être faite le matin</p> 	<p>6/ Pour les bolus de Solumédrol à domicile, il est préférable que l'infirmière vienne le matin</p> 	<p>7/ Le bolus de Solumédrol doit se faire à l'hôpital sous surveillance pendant 3 jours</p> 	<p>8/ La perfusion de Solumédrol doit durer 2 heures</p> 
<p>9/ Le Solumédrol a une activité anti inflammatoire puissante</p>	<p>10/ Je peux prendre un anti-inflammatoire pendant mon traitement par des corticoïdes</p> 	<p>11/ Je dois faire un régime pauvre en sel après les bolus de corticoïdes</p> 	
<p>12/ Avec les bolus de solumédrol, je vais prendre du poids</p> 	<p>13/ Je dois boire 1,5l d'eau par jour quand je reçois des bolus de corticoïdes</p> 	<p>14/ Lors de l'injection des corticoïdes, je peux ressentir des sensations de rougeur-chaueur</p> 	<p>15/ Sous bolus de corticoïdes, ma glycémie peut augmenter</p> 
<p>16/ Sous bolus de corticoïdes, ma tension artérielle peut augmenter</p> 	<p>17/ Sous bolus de corticoïdes, je peux avoir des douleurs osseuses (comme si on me broyait les os)</p> 	<p>18/ Je suis ménopausée, j'ai de l'ostéoporose, je ne pourrai pas recevoir de bolus</p> 	<p>19/ En cas de douleur d'estomac et de bolus de corticoïdes, je peux prendre un traitement pour protéger mon estomac</p> 
<p>20/ Les corticoïdes permettent de raccourcir la durée des symptômes d'une poussée</p>	<p>21/ Sous corticoïdes, je peux avoir un goût métallique dans la bouche</p> 	<p>22/ Les corticoïdes sont des molécules produites naturellement par l'homme</p>	<p>23/ Les corticoïdes administrés à l'homme ressemblent beaucoup aux molécules naturelles</p>
<p>24/ Les corticoïdes ont des propriétés antiallergiques</p>	<p>25/ Les corticoïdes diminuent les défenses immunitaires</p> 	<p>26/ Les corticoïdes sont utilisés par voie orale ou injectable pour les poussées</p> 	<p>27/ Dans certains cas, on pourra me proposer de prendre des corticoïdes tous les jours</p> 
<p>28/ La chaleur peut provoquer une poussée</p> 	<p>29/ Toutes les poussées sont traitées par des bolus de corticoïdes</p> 	<p>30/ La poussée est une urgence, je dois consulter au plus vite.</p> 	<p>31/ Si je n'arrive plus à marcher, je fais une poussée.</p>

Des questions sont également posées au groupe et les patients doivent écrire sur des post-it les symptômes ressentis et les coller à l'endroit correspondant sur un bonhomme géant.

On évalue ensuite leur état des connaissances en donnant des notes et en discutant avec les patients des sujets qui ont été un peu moins bien acquis ou encore des sujets dont les patients veulent aborder.

Un compte rendu comme ci dessous est systématiquement rempli pour chaque patient afin de garder une trace de cette mise en situation par l'équipe d'ETP.



Centre Hospitalier de Lens Centre Hospitalier Dr schaffner Lens  
Service de Pharmacie médicaments, pavillon Delplace (F6)  
99, route de la Bassée 62037 LENS CEDEX  
Téléphone : 0321691084

Date : .....

### **ATELIER « POUSSÉES »**

Compte rendu de la séance de « mise en situation » animée par l'équipe pharmaceutique

Dans le cadre d'un atelier éducatif ayant pour thématique la prise en charge des poussées de Sclérose en Plaques, Mr / Mme ..... a bénéficié d'une séance de mise en situation animée par l'équipe pharmaceutique.

Les réponses aux questions posées lors de l'atelier et fournies par Mr / Mme ..... sont :

- ..... réponses correcte
- ..... réponses fausses
- ..... réponses « je ne sais pas »

Mr / Mme ..... a posé des questions lors de la séance : ☐ OUI ☐ NON

.....  
.....  
.....  
.....

Un document résumant les questions abordées, avec les réponses, a été fourni au patient.

Nom et Signature : .....

Le CH de Lens effectue 3 à 4 ateliers poussées par an.

Il reste cependant quelques lacunes, en effet il faudrait étendre le programme, on peut parler de fonctionnement en réseau défaillant car il n'y a pas assez de coordination avec les médecins traitants, pas assez de neuropsychologues et, dernièrement, pas d'envoi de patients vers d'autres établissements qui ont d'autres ateliers, ce qui est dommage car cela pourrait parfaire et compléter de façon optimale le programme d'éducation thérapeutique des patients.

### **3. Ateliers Tysabri®**

Ces ateliers seront détaillés par la suite dans la chapitre concernant l'étude réalisée au Centre Hospitalier de Lens car ils constituent le point central de mon projet.



### III. Place du pharmacien dans le suivi des patients traités par Tysabri®

#### A. Pourquoi un suivi particulier pour le Tysabri®

##### 1. Indication et mécanisme d'action

Le Tysabri® est un **anticorps monoclonal humanisé** qui se fixe sur la sous unité  $\alpha 4$  des intégrines, exprimée particulièrement à la surface des lymphocytes T activés et autres leucocytes mononucléés. Ainsi, il empêche la migration de ces cellules à travers la barrière hémato-encéphalique du système nerveux central, ce qui permet de diminuer l'inflammation locale et les lésions de SEP.

Indications thérapeutiques : le Tysabri® est indiqué en monothérapie comme traitement de fond des formes très actives de sclérose en plaques rémittente. Il y a deux types de patients :

- Les patients avec une forme très active de la maladie n'ayant pas répondu à un traitement complet et bien conduit des interférons bêta ou acétate de glatiramère d'une durée minimale d'un an et ayant fait au moins une poussée cette année et présentant au moins 9 lésions hyperintenses en T2 à l'IRM ou plus d'une lésion réhaussée après injection de gadolinium.
- Les patients présentant d'emblée une forme sévère d'évolution rapide définies par deux poussées invalidantes ou plus en un an associés à une ou plusieurs lésions réhaussées après injection de gadolinium sur l'IRM, ou une augmentation importante de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure

#### Contre-indications :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients
- Leucoencéphalite Multifocale Progressive (LEMP)
- Patients avec un risque accru d'infections opportunistes, immunodéprimés
- Association avec interférons bêta ou acétate de glatiramère
- Cancers diagnostiqués en évolution (exception des carcinomes baso-cellulaires)
- Age < 18ans
- Femme enceinte ou allaitante

Le natalizumab s'administre en **perfusion intraveineuse de manière mensuelle uniquement en milieu hospitalier** pendant une durée d'une heure, suivie d'une autre heure de surveillance. Il doit être instauré et surveillé par des médecins spécialisés en neurologie.

##### 2. Efficacité

A l'heure actuelle, le Tysabri® constitue **un des traitements les plus efficaces** disponibles dans l'arsenal thérapeutique de la sclérose en plaques.

AFFIRM, étude multicentrique menée en double aveugle a été réalisée chez des patients atteints de SEP rémittente ayant eu au moins une poussée clinique au cours de l'année précédant leur inclusion.

### Les résultats à deux ans sont très positifs avec :

- Une réduction relative de 68% du score annualisé des poussées
- Une diminution de 42% du risque de progression du handicap
- Une réduction du taux de rechute clinique à un an de 68%
- Une réduction de 83% de l'agrandissement des lésions préexistantes et de l'accumulation de nouvelles lésions hyperintenses en T2 détectées par IRM
- 92% moins de lésions dans le groupe natalizumab vs placebo (26)

### 3. Tolérance à court terme et effets indésirables

#### *a) Effets indésirables les plus fréquents*

Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe natalizumab que dans le groupe placebo étaient **la fatigue** (27 % contre 21%) et une **réaction allergique** (9% contre 4%).

Des réactions **d'hypersensibilité** de toute nature se sont produits chez 25 patients recevant natalizumab (4 pour cent), et les réactions d'hypersensibilité graves se sont produits chez 8 patients (1%). (18)

C'est pour cela que l'on exige **une heure de surveillance supplémentaire** après la perfusion afin de surveiller la tolérance du médicament (nausées, vomissements, vertiges, frissons, bouffées de chaleur, réactions cutanées...) et l'apparition éventuelle de manifestations d'hypersensibilité tel que éruptions cutanées, urticaire, hypo ou hypertension, douleur et/ou gêne thoracique, dyspnée, un angio-œdème voir une réaction anaphylactique. En effet, c'est souvent dans l'heure que ces réactions apparaissent et il faudra par la suite arrêter définitivement le traitement par natalizumab. (48).

#### *b) Immunogénicité*

Des **anticorps anti-natalizumab** ont été découverts chez 10 % des patients au cours des études contrôlées réalisées sur 2 ans chez des patients atteints de SEP. Des anticorps anti-natalizumab persistants (c'est-à-dire avec un test positif, et un second test positif au moins 6 semaines après) sont apparus chez environ 6 % des patients. Des anticorps ont été détectés à une seule reprise chez 4 % des patients. La présence de ces anticorps persistants a été associée à une diminution considérable de l'efficacité du Tysabri® et à une augmentation de la fréquence des réactions d'hypersensibilité. Les autres réactions liées à la perfusion et associées à la présence d'anticorps persistants ont comporté : frissons, nausées, vomissements et bouffées vasomotrices.

Si, après environ 6 mois de traitement, la présence d'anticorps persistants est confirmée, il sera nécessaire d'interrompre le traitement chez les patients porteurs.

#### *c) Autres effets indésirables*

Infections et infestations fréquentes: Infection urinaire , infection nasopharyngée

Affections du système immunitaire : urticaire (fréquent) et hypersensibilité (peu fréquent)

#### Affections du système nerveux :

- Fréquent : céphalées, sensations vertigineuses
- Peu fréquent : Leucoencéphalopathie multifocale progressive

#### Affections gastro-intestinales fréquentes : Vomissements, Nausées

#### Affections musculo-squelettiques et systémiques fréquentes : Arthralgie

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration fréquentes : frissons, fièvre, fatigue

### 4. Risque principal : la LEMP

#### *a) Définition :*

La LEMP (LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive ) est une pathologie cérébrale infectieuse subaiguë et évolutive se manifestant par une destruction massive de la gaine de myéline des neurones, ce qui altère les fonctions neurologiques.

Cette destruction va faire apparaître des lésions microscopiques dans la substance blanche sous-corticale qui vont grossir, fusionner et donner des images caractéristiques à l'IRM. (49)

Les symptômes peuvent donc être similaires à ceux d'une poussée de sclérose en plaques à savoir :

- Troubles du comportement
- Troubles de la vue, de la parole,
- Troubles de la marche
- Troubles de la sensibilité...

#### *b) Cause :*

Elle est liée à la réactivation du virus de John Cunningham (JCV) présent dans l'environnement dont le mode de transmission se fait par l'inhalation de particules présentes dans les sécrétions salivaires et oropharyngées. Si un patient se contamine, le virus peut rester latent dans l'organisme pendant plusieurs années (moelle osseuse, ganglion, foie) et c'est lors du passage dans le cerveau, en association avec une diminution des défenses immunitaires (comme le provoque le Tysabri®), que le virus pourra déclencher la LEMP chez le patient. Le Tysabri® engendre donc une surexposition au risque de complication qu'est la LEMP, au pronostic grave.

#### *c) Diagnostic*

DIAGNOSTIC = CLINIQUE + IRM + PONCTION LOMBAIRE (recherche du virus dans le liquide céphalorachidien)

	SEP	LEMP
<b>Début</b>	Aigu	Subaigu
<b>Evolution</b>	Plusieurs heures à plusieurs jours Stabilisation habituelle Résolution spontanée, même sans traitement	Plusieurs semaines Progressive
<b>Tableau clinique initial</b>	Diplopie Paresthésies Paraparésie Névrite optique Myélopathie	Aphasie Modifications comportementales et neuropsychologiques Déficits visuels rétrochiasmatiques Hémiparésie Convulsions

Tableau 8: Diagnostic différentiel entre la SEP et la LEMP

d) Estimation du risque de LEMP

Facteurs de risque :

- Présence et taux d'anticorps anti-JCV
- La durée de traitement : le risque de LEMP augmente chez les patients traités par Tysabri® depuis plus de 2 ans
- Traitement antérieur par immunosuppresseur

En février 2016, le PRAC (Comité pour l'Évaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance) a finalisé les arbitrages concernant le risque de LEMP associé au Tysabri® et a estimé que ce risque était :

- Faible pour les index value  $\leq 0,9$
- Plus élevé pour les index-value  $> 1,5$  chez les patients traités depuis plus de deux ans

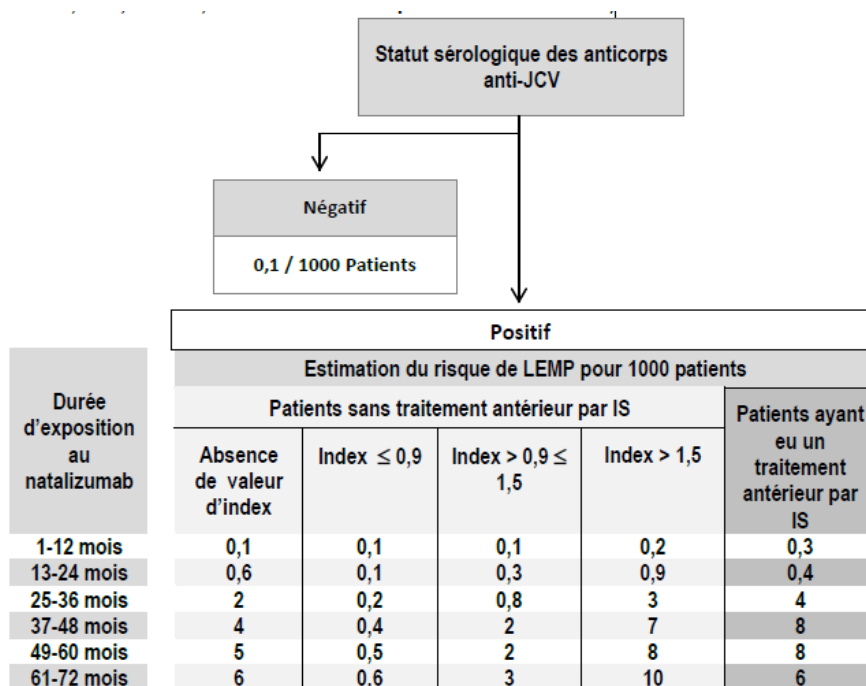


Figure 14 : Mise à jour de l'estimation du risque de LEMP chez les patients traités par Tysabri® (études STRATIFY-2, TOP, TYGRIS, STRATA et données post-commercialisation)

**Les patients dont on estime que le risque de LEMP est élevé sont ceux :**

- Présentant des anticorps anti-JCV, traités par Tysabri® depuis plus de deux ans et préalablement traité par immunosuppresseurs
- Présentant un index élevé d'anticorps anti-JCV, traités depuis plus de deux ans mais sans avoir reçu de traitement immunosuppresseur préalable

Avant l'instauration du traitement, un formulaire d'information devra être rempli, signé et remis au médecin par le patient. Celui-ci informe le patient du risque de LEMP.

Un formulaire destiné à l'information du patient après deux ans de traitement par Tysabri® devra également être rempli, signé et remis au médecin. Celui rappelle que le risque de LEMP augmente avec la durée de traitement.

*e) Prise en charge de la LEMP*

La **reconstitution immunitaire** semble être le traitement le plus efficace d'après les données obtenues dans deux pathologies. De plus, la reconnaissance précoce de la LEMP avec une intervention rapide avec l'arrêt immédiat du Tysabri® peuvent améliorer son évolution. (50 )

Il faut également considérer la survenue possible lors de la phase de récupération de la LEMP, d'une réaction inflammatoire consécutive à la reconstitution immunitaire appelée **Syndrome Inflammatoire de la Reconstitution Immunitaire (IRIS)**, qui peut aussi survenir avant qu'une amélioration du patient ne soit observée. L'IRIS peut être prise en charge par des cures de deux mois de corticoïdes.

→ La balance bénéfices/risques doit systématiquement être réévaluée

→ Qu'il y ait présence de facteurs de risques de développer une LEMP ou non, une vigilance clinique soutenue doit être constante chez les patients sous Tysabri® afin de détecter une LEMP le plus tôt possible.

**5. Suivi strict**

*a) Avant instauration du traitement*

Il est recommandé de :

- Disposer d'une IRM récente, datant de moins de 3 mois et qui constituera l'IRM de référence
- Vérifier l'absence d'immunodépression par un bilan biologique avec NFS, numération des lymphocytes B, CD4 et CD8, dosage pondéral des classes d'immunoglobulines, sérologie VIH
- Rechercher une tuberculose latente ou en cours d'évolution
- Si facteurs de risques de troubles hépatiques, envisager un bilan hépatique
- Rechercher la présence d'anticorps anti-JCV

Suivi :

- Une **recherche du virus JC dans le sang** est réalisée :
  - Avant tout traitement par TYSABRI®
  - Tous les 6 mois pendant le traitement par TYSABRI®
- Le **taux d'anticorps anti-virus JC est mesuré tous les 6 mois** (que le patient ait ou non le virus JC) chaque prélèvement est envoyé à Unilabs à Copenhague pour réaliser le test STRATIFY-JCV de détection des anticorps anti-JC ainsi que leur taux (=index value). Ce dosage permet d'évaluer plus précisément le risque de LEMP et de décider de la poursuite du traitement.
- Une **IRM** est pratiquée :
  - Tous les ans chez les patients virus JC -
  - Tous les 3 mois après 18 mois de traitement chez les patients ayant le virus JC
- Un **examen clinique et neurologique** est réalisé à chaque cure
- Une **bandelette urinaire** est réalisée avant chaque cure afin de vérifier l'absence d'infection latente
- Une prise de sang est effectuée pour faire un **bilan standard et immunologique tous les 3 mois** afin de détecter une diminution des défenses immunitaires
- Un **bilan hépatique tous les trois mois** avec dosage des transaminases (ALAT/ASAT)

→ **Insister auprès du patient pour qu'il consulte rapidement auprès du médecin s'il remarque des:**

- Signes d'aggravation de la maladie ou apparition de nouveaux symptômes
- Signes d'infection (Fièvre, diarrhée sévère, vertiges prolongés, maux de tête, fatigue importante, perte de poids, essoufflement, ...)
- Signes d'une atteinte du foie (jaunisse, douleurs abdominales, vomissements)
- Signes d'allergie

On constate ainsi que le Tysabri® justifie tout à fait la mise en place d'entretiens pharmaceutiques, notamment par son administration mensuelle hospitalière, sa surveillance post-injection, ainsi que par ses effets secondaires redoutables.

## B. *Etude préalable*

Une étude a été réalisée dans un premier temps entre 2012 et 2014 incluant les patients traités par Tysabri® au Centre Hospitalier de Lens. Il s'agissait de réaliser des entretiens pharmaceutiques supportés par un questionnaire, permettant d'analyser le niveau de connaissances préalable des patients concernant leur pathologie, leur traitement et leurs conséquences sur leur mode de vie.

Voici ce questionnaire une fois corrigé :

NOM/PRENOM:		VRAI	FAUX	Je ne sais pas	J'aimerais revoir
<b>GENERALITES</b>					
1	Le TYSABRI® est un médicament indiqué dans le traitement de fond de la sclérose en plaques.	✗			
2	Dans la sclérose en plaques, il existe une réaction inflammatoire médiée par les globules blancs (lymphocytes) provoquant la destruction de la gaine autour de neurones (=myéline).	✗			
3	Le TYSABRI® diminue l'inflammation du cerveau en empêchant les lymphocytes (globules blancs) de passer dans le cerveau.	✗			
4	Le TYSABRI® permet de guérir de la sclérose en plaques.		✗		
5	Le TYSABRI® peut éventuellement être administré à domicile.		✗		
6	Il faut faire un régime pauvre en sel et en graisses pendant le traitement par TYSABRI®		✗		
<b>EFFETS INDESIRABLES</b>					
7	Il peut y avoir des réactions liées à la perfusion de TYSABRI®, comme des nausées, vomissements, bouffées de chaleur, réactions cutanées, c'est pourquoi une surveillance pendant et après la perfusion s'impose.	✗			
8	Il est possible d'être allergique au TYSABRI®.	✗			
9	Le corps peut développer des anticorps empêchant le TYSABRI® d'agir.	✗			
10	Le traitement par TYSABRI® peut provoquer un jaunissement de la peau.	✗			
11	Sous TYSABRI®, des maux de tête, des vertiges et des réactions cutanées apparaissent dans tous les cas.		✗		
<b>INFECTIONS</b>					
12	Les patients sous TYSABRI® ont un risque d'infections supérieur au reste de la population.	✗			

		VRAI	FAUX	Je ne sais pas	J'aimerais revoir
13	Si la bandelette urinaire réalisée avant la perfusion est positive, la cure de TYSABRI® sera annulée.		✗		
14	En cas de survenue de signes d'infection sous TYSABRI® (fièvre, diarrhées prolongées, maux de tête, ...), il faut prendre des anti-inflammatoires. Il n'est pas nécessaire de contacter un professionnel de santé.		✗		
<b>LA LEMP</b>					
15	La LEMP (LeucoEncéphalite Multifocale Progressive) est un effet indésirable fréquent du TYSABRI®		✗		
16	La LEMP (LeucoEncéphalite Multifocale Progressive) se manifeste par des symptômes comparables à ceux d'une poussée de sclérose en plaques.	✗			
17	Le virus J.C. est un virus impliqué dans la survenue des LEMP.	✗			
18	Un patient infecté par le virus J.C. développera systématiquement une LEMP en cas de traitement par TYSABRI®.		✗		
19	Si je ne développe pas de LEMP (LeucoEncéphalite Multifocale Progressive) lors de ma première cure, je n'en développerai jamais.		✗		
20	En cas de survenue de nouveaux symptômes sous TYSABRI®, il faut contacter rapidement un professionnel de santé.	✗			
<b>GROSSESSE ET ALLAITEMENT</b>					
21	La grossesse est déconseillée au cours d'un traitement par TYSABRI®.	✗			
22	L'allaitement est possible sous TYSABRI®.		✗		
<b>VACCINATION</b>					
23	Il est déconseillé de partir à l'étranger entre deux cures de TYSABRI®.		✗		
24	Le vaccin contre la fièvre jaune est déconseillé sous TYSABRI®.	✗			
25	Le vaccin contre la grippe est déconseillé sous TYSABRI®.		✗		

Les patients ont répondu à ce questionnaire lors de leur heure de surveillance après la perfusion de Tysabri®, à l'hôpital de jour du service de neurologie. Les résultats ont ensuite été débriefés entre pharmaciens.

L'analyse de ces résultats a montré de bonnes connaissances sur:

- L'indication du Tysabri®
- La physiopathologie de la sclérose en plaques
- La guérison
- L'administration hospitalière
- Le caractère facultatif du régime pauvre en sel
- Les réactions liées à la perfusion
- Les effets indésirables systématiques

Le bilan est plus mitigé pour les thèmes suivants:

- Le mécanisme d'action du Tysabri®
- L'allergie au Tysabri®
- Le risque infectieux lié au traitement
- La prise d'anti-inflammatoires s'il y a des symptômes d'infection
- La grossesse et l'allaitement

Ces résultats ont aussi montré de nombreuses lacunes sur les questions suivantes:

- La production d'anticorps anti-Tysabri®
- Le jaunissement de la peau
- La conséquence d'une bandelette urinaire positive avant une cure
- La LEMP (fréquence, symptômes, origine, survenue)
- La vaccination

Ces lacunes justifient ainsi la nécessité de poursuivre cette démarche d'éducation thérapeutique afin de connaître les connaissances acquises au cours de ce premier entretien, et celles restant à acquérir. Il ressort donc l'intérêt de réaliser un second entretien à distance en suivant la même méthodologie.

## C. Etude réalisée

### 1. Objectifs

Les objectifs de cette étude sont multiples :

- Evaluer l'intérêt de réaliser un 2ème entretien pharmaceutique à distance supporté par un même questionnaire
- Evaluer l'acquisition des connaissances des patients, concernant leur pathologie, leur traitement, en deux temps via un même questionnaire
- Déterminer de nouveaux points à aborder dans le programme d'ETP
- Mieux comprendre les besoins, préoccupations et symptômes des patients qui se livrent plus facilement lors d'un entretien



## 2. Matériel et méthode

### a) *Déroulement*

Des entretiens pharmaceutiques ont de nouveau été réalisés du 02/01/2016 au 07/06/2016 avec des patients traités par Tysabri® au Centre Hospitalier de Lens avec ce même questionnaire.

Voici la démarche adoptée :

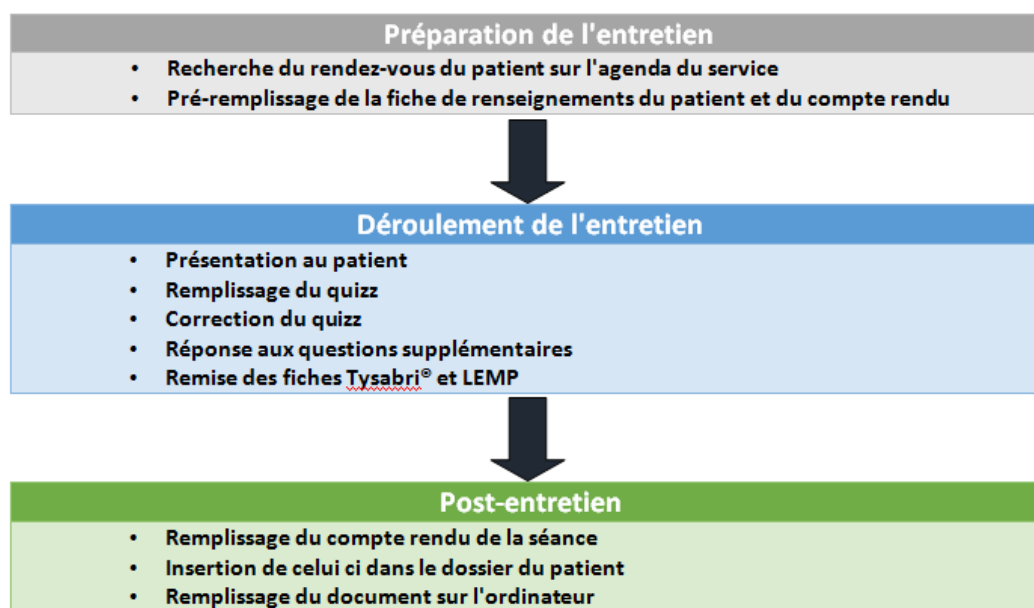


Figure 15 : Organigramme du déroulement de l'étude

Les entretiens s'effectuent au sein de l'Hôpital de jour de neurologie du Centre Hospitalier de Lens, dans la chambre où les patients reçoivent leur cure mensuelle de Tysabri® après consultation du neurologue, suivie d'une heure de surveillance.

Il faut au préalable connaître le planning de rendez-vous les patients ainsi que la liste de patients sous Tysabri®. Les consultations ont donc lieu avec ces patients le matin, juste après la cure de Tysabri® pendant l'heure de surveillance obligatoire, après avoir informé les soignants de notre intervention.

Il est nécessaire avant toute chose de **préparer cet entretien** : tout d'abord, il s'agit de consulter le dossier informatisé du patient et de pré-remplir grâce à cela la **fiche de renseignements patient** (annexe 1) et le **compte rendu de la séance** (annexe 2).

La fiche de renseignements patient permet de revenir sur les évènements indésirables survenus récemment et d'insister sur les notions abordées mal comprises ou non acquises lors d'un éventuel premier entretien. Ceci nous permet aussi d'orienter la séance d'une façon plus personnalisée en fonction de chaque patient, sa personnalité, ses caractéristiques, leur traitement antérieur au Tysabri®, la présence du virus JC, l'index value...

Le compte-rendu, quand à lui, a pour objectif principal de comparer les connaissances des patients entre les deux entretiens sur les différents thèmes du questionnaire.

Après présentation de l'équipe, le patient est emmené dans une salle de consultation afin de commencer l'entretien pharmaceutique.

Un **questionnaire de 25 questions, abordant différents thèmes relatifs au Tysabri®, est donné et à remplir par le patient ou avec notre aide** en lui posant les questions à voix haute si besoin (questionnaire page 52).

Une fois le questionnaire rempli par le patient, **la correction** est faite directement avec lui en insistant sur les questions qui ont été mal répondues et en revenant plus en précision sur les notions qui ont été plus difficiles pour les patients. Le mécanisme d'action et les effets indésirables et le suivi du Tysabri® sont expliqués en images grâce à un document support qui a été réalisé à la pharmacie du Centre Hospitalier de Lens (Annexe 3).

Ensuite, la leucoencéphalite multifocale progressive est abordée en suivant la trame d'un autre document support qui a également été réalisé à la pharmacie afin que le patient puisse mieux visualiser et comprendre cet effet indésirable rare mais grave du Tysabri® (Annexe 4) :

**Ces deux fiches sont remises au patient en fin de séance** afin qu'il puisse garder une trace de l'entretien et un support d'informations valide si jamais il veut se remémorer ultérieurement certains points abordés.

De plus, d'autres notions sont abordées comme :

- La tolérance juste après la perfusion
- La sensation de « manque » de Tysabri® perçue au bout de 3 semaines
- Les douleurs et autres manifestations dues à la sclérose en plaques
- La mémoire, la concentration
- La qualité du sommeil
- Le périmètre de marche
- La sensibilité aux infections
- La position face aux vaccins
- La date de leur dernière poussée
- Les traitements associés
- La relation avec le pharmacien de ville...

Une fois l'entretien effectué avec le patient, celui ci est reconduit dans sa chambre et sont établies la note globale et notes par thème qu'il a eu au questionnaire. **On complète également le compte rendu** avec les notions qui ont été acquises ou non, des commentaires **et la feuille de renseignement patient**.

Une photocopie du compte rendu est insérée dans le dossier médical du patient.

Finalement, il faut remplir le fichier Excel sur ordinateur avec toutes les informations récoltées pendant l'entretien : notes du questionnaire, points difficiles, à revoir, données du patient.

## b) Etude

Au total, il y a eu **74 patients** traités par Tysabri® au Centre Hospitalier de Lens qui ont eu un premier entretien avant la réalisation de cette étude.

### (1) Patients qui sont sortis de l'étude après un premier entretien

Sur cette file active de 74 patients, 31 patients ont arrêté le Tysabri® depuis leur premier entretien dont:

- 23 patients qui sont passés sous Gylenia® car leur index-value a dépassé 1,5
- 2 patients qui sont passés sous Gylenia® car leur index-value a dépassé 1,5 mais qui sont ensuite passés sous Tecfidera® pour cause de toux gênante provoquée par le Gylenia® pour un patient et pour cause de perturbation hépatique pour le deuxième patient
- 1 patiente passée sous Tecfidera® car son index-value a dépassé 1,5
- 1 patient passé sous Rituximab® car le Tysabri® a provoqué une anémie hémolytique auto-immune à agglutinines froides
- 1 patiente passée sous Copaxone® puis sous Tecfidera® après la découverte d'un néo du col utérin
- 1 patiente passée sous Tecfidera® après positivation trop importante des Ac antiVJC puis sous Copaxone® car lymphopénie
- 1 patiente passée sous Avonex® car son index-value a dépassé 1,5 puis est passée sous Aubagio®
- 1 patiente perdue de vue depuis que ses Ac anti-JCV se sont positivés de manière trop importante (on ne sait pas sous quel traitement elle est aujourd'hui et n'est plus suivie par l'hôpital)

### (2) Patients inclus : patients qui ont eu un premier entretien avec un questionnaire et toujours sous Tysabri®

**33 patients ont eu un premier entretien avec un questionnaire** . L'âge moyen des patients est de 40 ans et l'âge moyen de diagnostic de sclérose en plaques est de 33,6ans.

### (3) Patients qui ont eu un premier entretien sans questionnaire

7 patients ont eu un premier entretien sans questionnaire, plusieurs raisons :

- 1 patient assez réfractaire
- 1 patiente qui n'avait pas le temps
- 1 patiente qui a des troubles cognitifs et des difficultés à écrire
- 1 patient handicapé
- 1 patiente trop angoissée pour faire le questionnaire
- 1 patient qui ne parlait et comprenait pas très bien le français
- 1 patient qui n'a pas eu de questionnaire car ne souhaitait pas d'informations

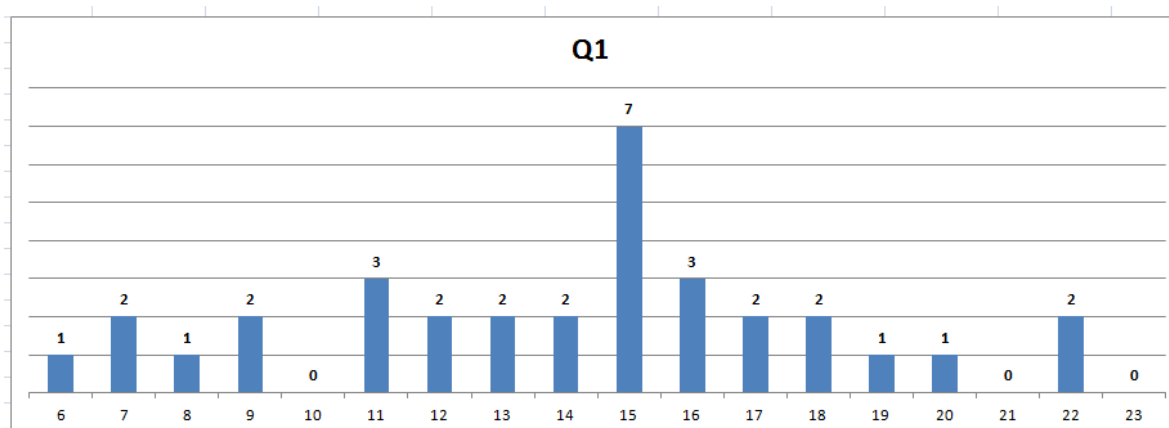
L'étude va se passer en deux temps :

- Analyse de l'évolution des réponses entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> questionnaire (33)
- Analyse des réponses des patients qui ont eu un premier entretien sans questionnaire et un deuxième entretien avec questionnaire (3)

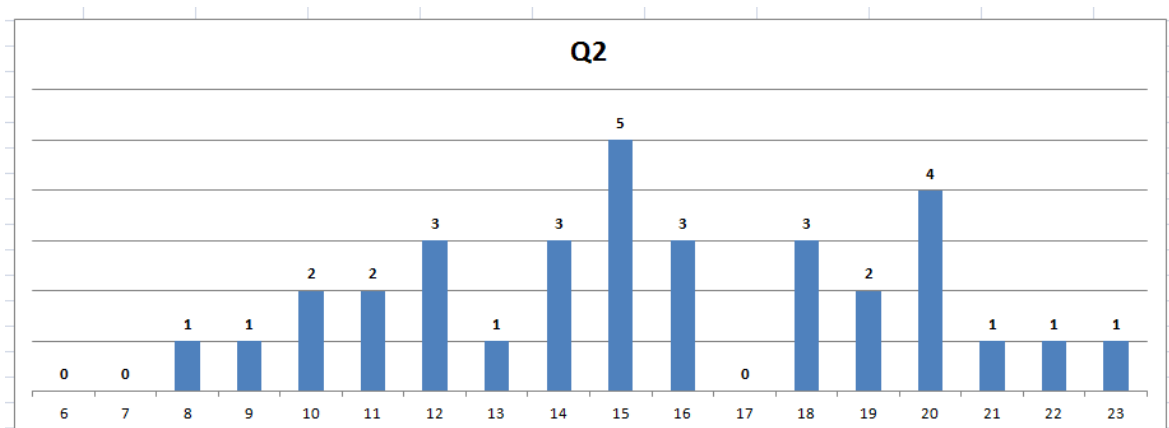
### 3. Résultats

a) *Résultats des patients qui ont eu deux entretiens pharmaceutiques avec deux questionnaires*

(1) Note globale moyenne aux questionnaires



La note globale moyenne au premier questionnaire est de 14,03 .



La note moyenne globale au deuxième questionnaire est de 15,48. On constate ainsi une amélioration par rapport à la note moyenne globale obtenue lors du premier questionnaire.

Finalement :

- 18 patients se sont globalement améliorés lors du 2ème questionnaire
- 9 patients ont obtenu la même moyenne aux deux questionnaires
- 6 patients ont globalement régressé au 2ème questionnaire

## (2) Résultats aux différents thèmes du questionnaire

Légende :

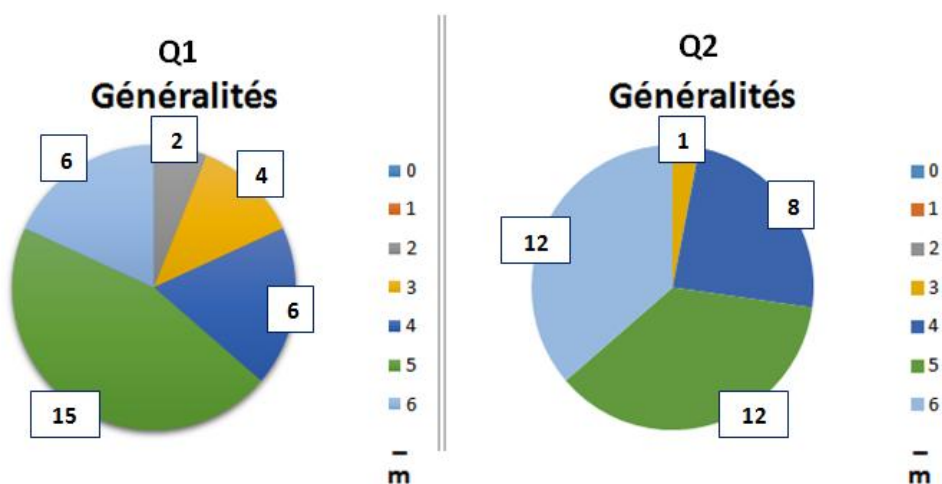
- **m** : nombre de notes exactes obtenues
- : nombre de patients ayant eu ce nombre de notes exactes

### (a) Généralités

Rappelons les items :

NOM/PRENOM:	VRAI	FAUX	Je ne sais pas	J'aimerais revoir
<b>GENERALITES</b>				
1 Le TYSABRI® est un médicament indiqué dans le traitement de fond de la sclérose en plaques.	✗			
2 Dans la sclérose en plaques, il existe une réaction inflammatoire médiée par les globules blancs (lymphocytes) provoquant la destruction de la gaine autour de neurones (=myéline).	✗			
3 Le TYSABRI® diminue l'inflammation du cerveau en empêchant les lymphocytes (globules blancs) de passer dans le cerveau.	✗			
4 Le TYSABRI® permet de guérir de la sclérose en plaques.		✗		
5 Le TYSABRI® peut éventuellement être administré à domicile.		✗		
6 Il faut faire un régime pauvre en sel et en graisses pendant le traitement par TYSABRI®		✗		

Voici les résultats obtenus :



On voit grâce à ce diagramme que les notes aux questions portant sur les **généralités** sont en général **meilleures** au deuxième questionnaire que lors du premier questionnaire. En effet, 12 personnes ont obtenu 6/6 au deuxième questionnaire contre 6 personnes au premier.

Sur le thème des généralités:

- 16 patients se sont globalement améliorés lors du 2ème questionnaire
- 12 patients ont obtenu la même moyenne aux deux questionnaires
- 5 patients ont régressé lors du 2ème questionnaire (il faut préciser que la régression ne s'est pas ciblée sur un item en particulier mais sur un peu de chacune des questions)

**L'indication du traitement de fond** est bien maîtrisée dans les deux cas.

La question sur la **physiopathologie** a bien été répondue aux deux questionnaires par 70% des patients et bien répondue seulement au 2ème questionnaire par 18% des patients

Les résultats à la question sur le **mécanisme d'action** sont plus mitigés :

- 39% ont bien répondu aux deux questionnaires
- 18% ont mal répondu à Q1 mais bien répondu à Q2
- 12% ont bien répondu à Q1 mais ont eu faux à Q2
- 30% ont eu faux aux deux questionnaires

L'item sur la **guérison totale** est bien maîtrisé en général.

La question sur **l'administration à domicile** :

- 67% ont bien répondu aux deux questionnaires
- 18% ont mal répondu à Q1 mais bien répondu à Q2
- 9% ont bien répondu à Q1 mais ont eu faux à Q2
- 6% ont eu faux aux deux questionnaires

Concernant l'item sur le **régime pauvre en sel** :

- 67% ont bien répondu aux deux questionnaires
- 15% ont mal répondu à Q1 mais bien répondu à Q2
- 3% ont bien répondu à Q1 mais ont eu faux à Q2
- 15% ont eu faux à aux deux questionnaires

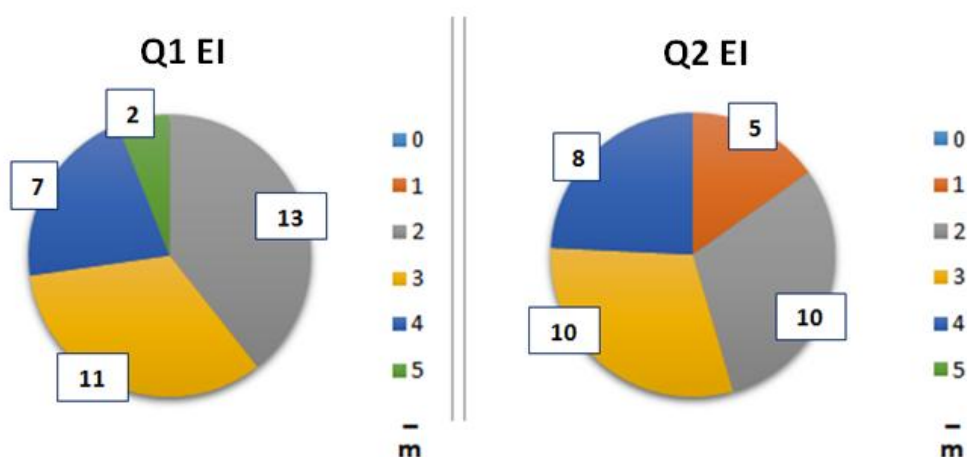
On constate ainsi qu'il est important d'insister sur le mécanisme d'action du Tysabri® et que les fiches réalisées au CH Lens l'illustrant ont tout leur intérêt afin que les patients puissent mieux visualiser et retenir celui ci. En questionnant les patients, on se rend compte que la majorité d'entre eux on gardé les fiches qui leur ont été données lors du premier entretien et que même certains d'entre eux s'en servent pour mieux expliquer à leur entourage leur pathologie et traitements.

(b) Effets indésirables

Rappelons les items :

		Vrai	Faux		
EFFETS INDESIRABLES					
7	Il peut y avoir des réactions liées à la perfusion de TYSABRI®, comme des nausées, vomissements, bouffées de chaleur, réactions cutanées, c'est pourquoi une surveillance pendant et après la perfusion s'impose.	X			
8	Il est possible d'être allergique au TYSABRI®.	X			
9	Le corps peut développer des anticorps empêchant le TYSABRI® d'agir.	X			
10	Le traitement par TYSABRI® peut provoquer un jaunissement de la peau.	X			
11	Sous TYSABRI®, des maux de tête, des vertiges et des réactions cutanées apparaissent dans tous les cas.		X		

Voici les résultats obtenus :



Sur le thème des effets indésirables :

- 9 patients se sont globalement améliorés lors du 2ème questionnaire
- 11 patients ont obtenu la même moyenne aux deux questionnaires
- 13 patients ont régressé lors du 2ème questionnaire (l'item qui a posé le plus problème a été celui concernant les allergies)

On remarque donc que les notes sont **moins bonnes** globalement lors du deuxième questionnaire, avec notamment 5 patients ayant eu 1/5 alors qu'au premier questionnaire les notes commençaient à 2/5.

Les **réactions possibles liées à la perfusion** sont bien connues par les patients en général.

Les réponses sur la notion **d'allergies** sont mitigées :

- 33% ont bien répondu aux deux questionnaires
- 18% ont mal répondu à Q1 mais bien répondu à Q2
- 27% ont bien répondu à Q1 mais ont eu faux à Q2
- 21% ont eu faux aux deux questionnaires

Il faut cependant remettre en cause la pertinence de cette question car, par définition, si les patients sont traités par Tysabri®, c'est qu'ils n'y sont pas allergiques, et n'ont donc pas à se poser cette question.

Les items sur la **production possible d'anticorps anti-Tysabri® et le jaunissement de la peau** sont globalement malconnus : plus de 60% des patients ont eu faux aux deux questionnaires contre seulement 12% qui ont eu bon aux deux questionnaires.

Concernant la question sur les **effets indésirables systématiques** :

- 67% ont bien répondu aux deux questionnaires
- 6% ont mal répondu à Q1 mais bien répondu à Q2
- 21% ont bien répondu à Q1 mais ont eu faux à Q2
- 6% ont eu faux aux deux questionnaires

On peut se demander quel est l'intérêt réel de cette question car la tolérance renvoie au vécu du patient et donc influence sa réponse. Les effets indésirables que l'on retrouve le plus souvent chez ces patients sont des maux de tête, de la fatigue et des insomnies.

On constate ainsi que les questions sur l'allergie, les anticorps et le jaunissement sont moins bien maîtrisées en général car les patients, n'étant pas concernés en général par ces effets indésirables, sont moins au courant du phénomène. Il est cependant important de revenir sur ces notions avec eux, car elles sont importantes et les patients doivent être capables de reconnaître les effets indésirables liés au traitement afin de mieux savoir réagir, adapter leur comportement en conséquences et finalement penser à prévenir les professionnels de santé de leur survenue.

On se situe donc à la limite entre entretiens pharmaceutiques et éducation thérapeutique du patient, et c'est pour cela qu'une ou plusieurs séances dédiées spécialement aux effets indésirables se montrent indispensables.

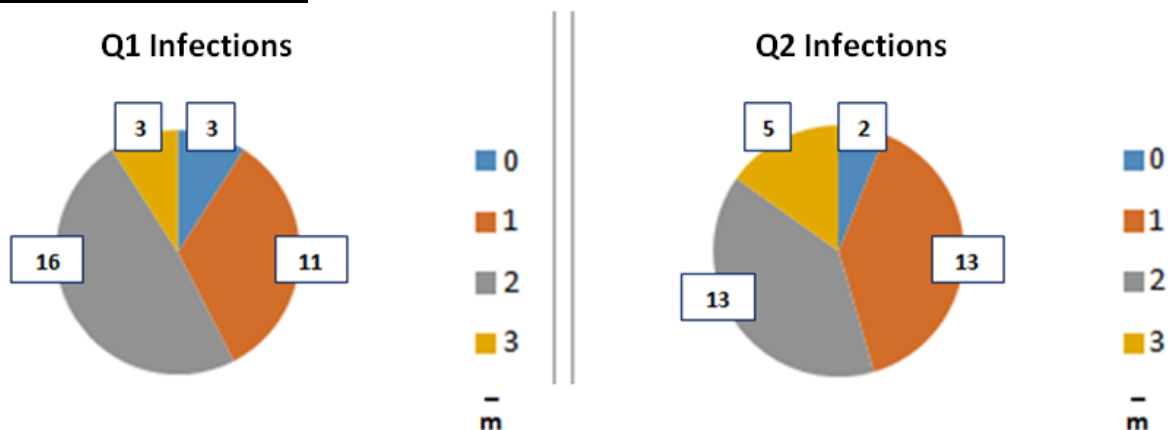


(c) Infections

Rappelons les items :

					Vrai	Faux
INFECTIONS						
12	Les patients sous TYSABRI® ont un risque d'infections supérieur au reste de la population.				X	
13	Si la bandelette urinaire réalisée avant la perfusion est positive, la cure de TYSABRI® sera annulée.					X
14	En cas de survenue de signes d'infection sous TYSABRI® (fièvre, diarrhées prolongées, maux de tête, ...), il faut prendre des anti-inflammatoires. Il n'est pas nécessaire de contacter un professionnel de santé.					X

Voici les résultats obtenus :



Aux questions concernant les **infections**, les notes obtenues par les patients aux deux questionnaires sont à peu près **similaires**.

Les réponses portant sur le **risque infectieux supérieur sous traitement** sont mitigées:

- 45% ont bien répondu aux deux questionnaires
- 9% ont mal répondu à Q1 mais bien répondu à Q2
- 21% ont bien répondu à Q1 mais ont eu faux à Q2
- 24% ont eu faux aux deux questionnaires

On constate ainsi que moins d'une personne sur deux maîtrise ce sujet et qu'un quart des patients ne savent même pas qu'ils sont plus sujets au risque d'infections.

Le fait de savoir que **la cure n'est pas annulée si la bandelette urinaire est positive** est quelque chose qui échappe à la plupart des patients :

- 18% ont bien répondu aux deux questionnaires
- 21% ont mal répondu à Q1 mais bien répondu à Q2
- 6% ont bien répondu à Q1 mais ont eu faux à Q2
- 55% ont eu faux aux deux questionnaires

Concernant la question sur la **prise d'anti-inflammatoires si des symptômes d'infections apparaissent** :

- 52% ont bien répondu aux deux questionnaires
- 18% ont mal répondu à Q1 mais bien répondu à Q2
- 15% ont bien répondu à Q1 mais ont eu faux à Q2
- 15% ont eu faux aux deux questionnaires

On constate ici que le thème des infections, pourtant très important, est **plutôt peu maîtrisé** par les patients. Il est donc nécessaire de revenir sur ce sujet afin de d'expliquer la sensibilité plus accrue aux différentes infections liée à leur traitement, ainsi que les **mesures d'hygiènes et de prévention** afin de limiter ce risque au mieux (lavage fréquent des mains, éviter le contact avec d'autres personnes malades, faire le vaccin anti-grippal...).

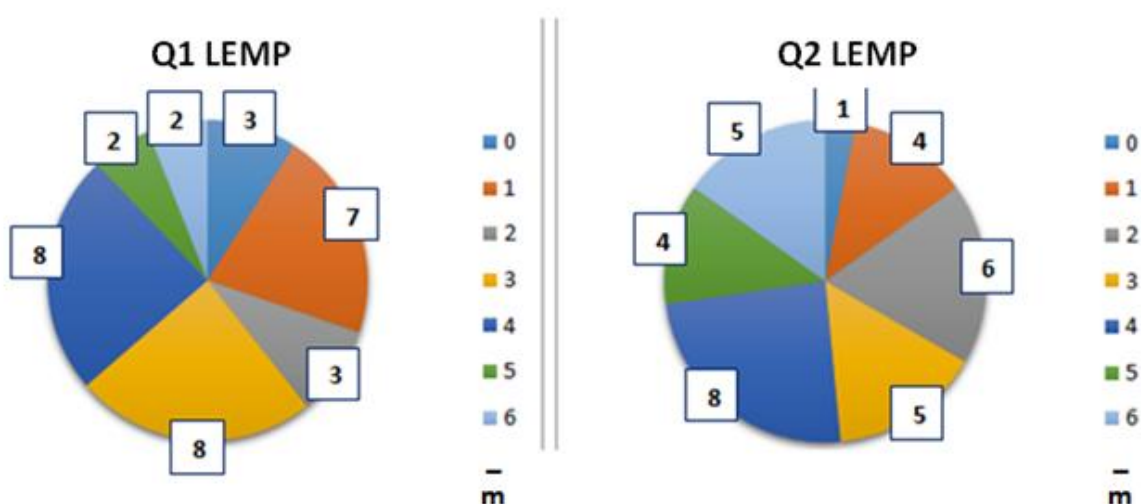
Au final, on peut dire que ce questionnaire n'est qu'un premier pas vers une réaction face à une situation, la conduite à tenir n'est explorée qu'à travers l'entretien avec le patient qui suit la correction de ce questionnaire. Il pourrait être intéressant d'orienter les questions sur les conduites à tenir pour limiter les expositions au risque infectieux : proximité du pharmacien, appel au médecin, hygiène bucco-dentaire, toilette intime...

(d) Leucoencéphalite multifocale progressive

Rappelons les items :

		Vrai	Faux		
<b>LA LEMP</b>					
15	La LEMP (LeucoEncéphalite Multifocale Progressive) est un effet indésirable fréquent du TYSABRI®		×		
16	La LEMP (LeucoEncéphalite Multifocale Progressive) se manifeste par des symptômes comparables à ceux d'une poussée de sclérose en plaques.	×			
17	Le virus J.C. est un virus impliqué dans la survenue des LEMP.	×			
18	Un patient infecté par le virus J.C. développera systématiquement une LEMP en cas de traitement par TYSABRI®.		×		
19	Si je ne développe pas de LEMP (LeucoEncéphalite Multifocale Progressive) lors de ma première cure, je n'en développerai jamais.		×		
20	En cas de survenue de nouveaux symptômes sous TYSABRI®, il faut contacter rapidement un professionnel de santé.	×			

Voici les résultats obtenus :



Sur le thème de la LEMP :

- 16 patients se sont globalement améliorés lors du 2ème questionnaire
- 12 patients ont obtenu la même moyenne aux deux questionnaires
- 5 patients ont régressé lors du 2ème questionnaire (sur plusieurs items)

La moyenne de ce thème essentiel était de 2,71/6 au premier questionnaire contre 3,52/6 au deuxième questionnaire, les notes sont **meilleures**. Le double de patients ont eu plus de 5/6 et moins de personnes ont eu en dessous de 1/6.

Concernant les réponses sur **la fréquence de survenue de la LEMP**, 15% ont bien répondu aux deux questionnaires contre 64% qui ont eu faux aux deux questionnaires.

Cet item soulève un point d'attention : le mot "fréquent" ici est trop abstrait; la LEMP est toujours considérée comme trop fréquente pour les patients car il s'agit d'un effet grave.

Cela peut donc expliquer le taux de mauvaises réponses à cette question.

Sur le fait de savoir que les **symptômes de la LEMP sont comparables à une poussée** :

- 24% ont bien répondu aux deux questionnaires
- 18% ont mal répondu à Q1 mais bien répondu à Q2
- 12% ont bien répondu à Q1 mais ont eu faux à Q2
- 45% ont eu faux aux deux questionnaires

A propos de la **responsabilité du virus JC** :

- 36% ont bien répondu aux deux questionnaires
- 15% ont mal répondu à Q1 mais bien répondu à Q2
- 6% ont bien répondu à Q1 mais ont eu faux à Q2
- 42% ont eu faux aux deux questionnaires

Les réponses à la question sur le **caractère systématique de la LEMP si le patient est JC +** sont mitigées:

- 21% ont bien répondu aux deux questionnaires
- 30% ont mal répondu à Q1 mais bien répondu à Q2
- 3% ont bien répondu à Q1 mais ont eu faux à Q2
- 45% ont eu faux aux deux questionnaires

La question relative à la **non-survenue de LEMP lors de la première cure, pas de risque dans le futur** :

- 61% ont bien répondu aux deux questionnaires
- 15% ont mal répondu à Q1 mais bien répondu à Q2
- 3% ont bien répondu à Q1 mais ont eu faux à Q2
- 21% ont eu faux aux deux questionnaires

Le fait de devoir **contacter un professionnel de santé s'il y a apparition de nouveaux symptômes** est bien assimilé par les patients.

On aborde ici un **sujet sensible** pour les patients qu'est la LEMP, en effet les patients **redoutent** cet effet indésirable grave mais rare, sans en connaître vraiment ni la définition, l'origine, la symptomatologie, ni son incidence.

L'objectif ici est de **les éclairer**, de **les rassurer** en leur faisant bien comprendre que c'est certes un évènement grave, mais non systématique, et que les connaissances sur la LEMP se sont grandement enrichies ces dernières années, ce qui a permis de diminuer son incidence par un suivi très strict des patients (voir suivi du traitement page 54). Une séance d'ETP pourrait en être dédiée à la LEMP.

On revient également sur l'origine de la LEMP en parlant du **virus JC**, et on remarque que la majorité des patients connaissent leur index value mais qu'ils ne savent pas ce qu'il représente, on explique donc ce que cela signifie et les conséquences possibles si cet index devient supérieur à 1,5. Le fait est que les données ont évoluées entre les deux questionnaires, notamment en termes de qualification du risque de LEMP en fonction de l'index-value. Ainsi, donner des valeurs cibles permet au patient de mieux se représenter et suivre l'évolution de son propre risque de survenue de LEMP. Des questions chiffrées auraient sans doute étaient intéressante lors d'un 3ème questionnaire.

On leur fait également comprendre qu'ils doivent être capables d'en reconnaître les symptômes afin de pouvoir contacter au plus vite les professionnels de santé et d'optimiser la prise en charge par la suite.

Dans notre étude, 31 patients sont JC - avec une moyenne d'index value au moment de l'entretien de 0,19. 5 patients sont JC + avec une moyenne d'index value au moment de l'entretien de 0,71.

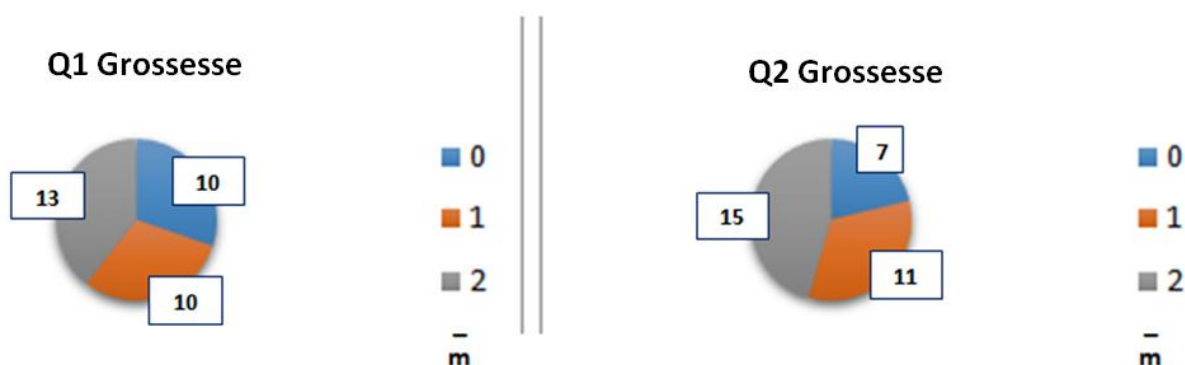
Il faudra donc vérifier l'évolution de cet indice au cours du temps afin de prévenir la survenue de LEMP et revenir vers le neurologue si besoin.

#### (e) Grossesse et allaitement

Rappelons les items :

		Vrai	Faux		
<b>GROSSESSE ET ALLAITEMENT</b>					
21	La grossesse est déconseillée au cours d'un traitement par TYSABRI®.	X			
22	L'allaitement est possible sous TYSABRI®.		X		

Voici les résultats obtenus :



Concernant les deux questions sur le thème de la **grossesse et de l'allaitement**, les patients ont **mieux répondu** lors du deuxième questionnaire que lors du premier questionnaire.

	Q1			Q2		
<b>Hommes</b>	Nombre de patients	Nombre OK	%	Nombre de patients	Nombre OK	%
21. Grossesse déconseillée pendant le traitement	9	6	67%	9	6	67%
22. Allaitement possible pendant le traitement	9	2	22%	9	2	22%

	Q1			Q2		
<b>Femmes</b>	Nombre de patients	Nombre OK	%	Nombre de patients	Nombre OK	%
21. Grossesse déconseillée pendant le traitement	24	15	63%	24	17	71%
22. Allaitement possible pendant le traitement	24	13	54%	24	16	67%

En cherchant à savoir si les hommes, étant moins concernés personnellement par ces sujets, répondaient aussi bien que les femmes, on met en évidence deux choses :

- **Les hommes et les femmes répondent globalement aussi bien à la question sur la grossesse**
- **Les hommes répondent nettement moins bien à la question sur l'allaitement que les femmes**

On peut donc dire que les hommes sont moins au courant des modalités d'allaitement sous Tysabri® que les femmes, ce qui s'explique par le fait que les femmes de cette étude ont globalement toutes eu des enfants, donc ont déjà été confrontées à cette thématique et connaissent un peu mieux la réponse.

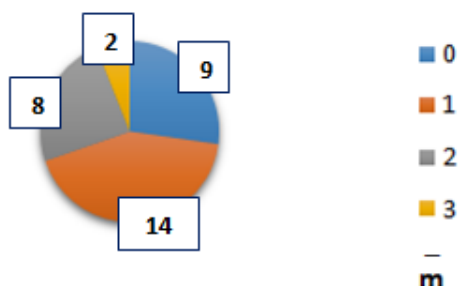
Il serait plus intéressant ainsi de faire évoluer la démarche vers une cible, **personnaliser les questionnaires en fonction des patients.**

Rappelons les items :

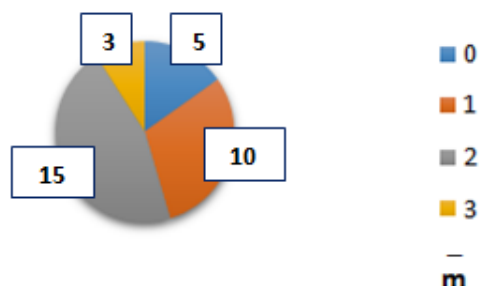
	Vrai	Faux		
<b>VACCINATION</b>				
23 Il est déconseillé de partir à l'étranger entre deux cures de TYSABRI®.		X		
24 Le vaccin contre la fièvre jaune est déconseillé sous TYSABRI®.	X			
25 Le vaccin contre la grippe est déconseillé sous TYSABRI®.		X		

Voici les résultats obtenus :

**Q1 Vaccination**



**Q2 Vaccination**



Les questions relatives à la **vaccination** ont été en général **mieux maîtrisées** lors du deuxième questionnaire avec une moyenne de 1,48/3 contre 1,09/3 lors du premier questionnaire.

On constate sur ce thème que:

- 15 patients se sont globalement améliorés lors du 2ème questionnaire
- 13 patients ont obtenu la même moyenne aux deux questionnaires
- 5 patients ont régressé lors du 2ème questionnaire (surtout sur l'item qui concerne les départs à l'étranger)

Les résultats concernant le fait de **déconseiller un voyage à l'étranger sous traitement** sont mitigés :

- 42% ont bien répondu aux deux questionnaires
- 30% ont mal répondu à Q1 mais bien répondu à Q2
- 15% ont bien répondu à Q1 mais ont eu faux à Q2
- 12% ont eu faux aux deux questionnaires

**La contre-indication du vaccin de la fièvre jaune** est méconnue dans 79% des cas au deux questionnaires contre 12% de bonnes réponses aux deux questionnaires.

Concernant le **vaccin antigrippal** :

- 30% ont bien répondu aux deux questionnaires
- 27% ont mal répondu à Q1 mais bien répondu à Q2
- 6% ont bien répondu à Q1 mais ont eu faux à Q2
- 36% ont eu faux aux deux questionnaires

Les vaccins représentent un **sujet controversé** pour les patients, beaucoup sont persuadés que c'est le fait d'avoir fait le vaccin contre l'hépatite B qui a déclenché leur sclérose en plaque et sont ainsi contre la vaccination. On remarque que majorité des parents ne souhaitent pas vacciner leurs enfants contre l'hépatite B ou bien sont anxieux car ils ont déjà vaccinés leurs enfants, avant leur diagnostic de SEP.

Ces patients en général ne s'intéressent donc pas à ce sujet et ne veulent pas forcément qu'on leur donne des informations supplémentaires, étant convaincus que la balance bénéfice/risque est négative. Il faudrait donc voir s'il y aurait un intérêt de conserver ce thème lors d'un troisième questionnaire, ou bien s'il vaudrait mieux le retirer et aborder ce sujet seulement avec les patients qui le désirent.

Il s'agissait ici, avec les patients qui le souhaitaient, d'aborder le sujet en parlant des intérêts **de la vaccination, aussi bien pour eux que pour leur entourage** et de discuter du lien de cause à effet étudié par les études qui ont pu être réalisées jusqu'à ce jour. On pouvait donc leur préciser que ce lien de cause à effet n'a pas été mis en évidence, certains patients ont même été très intéressés par ce sujet et nous ont demandé plus des détails sur l'étude qui avait été réalisée.

La question sur le vaccin contre la fièvre jaune est méconnue car très peu de patients ont eu l'occasion de s'en préoccuper, ou bien d'aller dans des pays où la vaccination en était obligatoire.

La quasi-totalité des patients disent ne pas faire le **vaccin anti-grippal**, on leur explique donc que celui ci est possible, conseillé et **bénéfique**, surtout chez eux car ils ont un risque d'infections plus important. Se pose donc la question de savoir si celui ci est proposé de façon systématique par le neurologue.

*b) Résultats des patients qui n'ont pas eu de questionnaire au premier entretien mais qui ont eu un questionnaire au deuxième entretien*

La moyenne générale au questionnaire du deuxième entretien des 3 personnes n'ayant pas eu de questionnaire au premier entretien est de 11,3 ce qui est en dessous des moyennes obtenus pour l'autre catégorie de patients.

Les généralités, les effets indésirables et les infections étaient moyennement connues, tandis que les thèmes de la LEMP, la grossesse et allaitement ainsi que les vaccinations étaient non maîtrisées.

On constate donc qu'il est préférable d'adjoindre à l'entretien pharmaceutique un questionnaire afin de marquer les esprits des patients sur certains points importants et d'avoir un support écrit pour mieux visualiser.

Il sera important pour ces patients de **refaire un entretien avec questionnaire dans quelques temps** afin de revenir sur les notions les moins bien maîtrisées lors du premier questionnaire.

### c) *Autres items abordés*

Durant l'entretien, certains patients nous parlaient de leur(s) traitement(s) antérieur(s) au Tysabri®.

La majorité des patients étaient sous Avonex®, Bétaféron® ou Copaxone®.

Les autres patients étaient sous Endoxan®, Extavia®, Gylenia®, Rebif®, Tecfidera®.

Les patients sont globalement satisfaits d'être passés au Tysabri® car :

- Leur nombre de poussées a diminué
- Leur qualité de vie a augmentée (les traitements antérieurs étant plus contraignants quant à leur type d'administration et leur fréquence notamment)
- L'argumentaire principal des patients est qu'ils ont moins la sensation d'être "malade" car ils ne doivent se traiter qu'une seule fois par mois à l'hôpital et pensent moins souvent à leur pathologie le reste du temps. Il est quand même surprenant que cela ne dérange pas les patients de passer une demi-journée à l'hôpital par mois.
- La tolérance est généralement bonne

La plupart des patients ont recours à d'autres traitements pour soulager les symptômes liés à leur sclérose en plaques. Le plus souvent, on retrouve des **antidouleurs** comme le paracétamol, des **antiépileptiques à visée antalgique** comme la gabapentine ou la prégabaline, des **benzodiazépines** comme l'alprazolam, le lorazepam, le bromazépam et des **antidépresseurs** comme l'escitalopram, la paroxétine, la venlafaxine, ou encore des **myorelaxants** comme le baclofène.

## 4. Synthèse des résultats

On remarque que les patients ont généralement mieux répondu lors du deuxième questionnaire que lors du premier questionnaire, que ce soit en note globale ou bien plus précisément à chaque question.

Cependant, on a 18% des patients qui ont généralement régressé lors du deuxième questionnaire, cela paraît beaucoup et surprenant, on constate ainsi que pour eux, les connaissances antérieures sont meilleures que les connaissances actuelles. On peut se demander si cela a un lien avec le fait que le premier entretien a été réalisé plus près de la date du diagnostic, période où le patient a beaucoup d'informations sur sa pathologie et son traitement.

Globalement certaines questions posent d'avantage de problèmes que d'autres :

- Le mécanisme d'action du Tysabri®
- La survenue d'allergie
- La production d'anticorps anti-Tysabri®
- La possibilité de jaunissement de la peau
- Le risque infectieux supérieur aux autres personnes
- La conséquence d'une bandelette urinaire positive avant une cure
- La prise d'anti-inflammatoires en automédication
- La LEMP: sa fréquence, son origine, ses symptômes, son caractère non systématique si un patient a le virus JC
- L'allaitement
- La vaccination en général



La sclérose en plaques étant une pathologie à la **physiopathologie complexe**, le fait que les patients aient du mal à répondre à cette question ne représente pas un problème majeur. Le principal est de faire comprendre aux patients que globalement, le Tysabri® empêche la migration vers le cerveau de cellules qui attaquent la gaine de myéline et qui ainsi, provoquent sa destruction et génère une inflammation à l'origine des symptômes cliniques.

**Certains phénomènes n'arrivent que rarement**, ce qui fait qu'on a tendance à en parler moins fréquemment aux patients lors de consultations: il s'agit de la survenue d'allergies, d'anticorps anti-Tysabri®, et du jaunissement de la peau.

De plus, la question des allergies n'est pas forcément pertinente en 2ème questionnaire car survenant lors des premières cures, les patients ne sont plus concernés lors du 2ème entretien. La notion d'anticorps anti-Tysabri® est quant à elle, un peu complexe à appréhender pour les patients, une question dessus ne serait pas forcément intéressante. Finalement, les patients ont du mal à voir le rapport entre leur traitement et le jaunissement de la peau, aucun n'a su faire le lien entre l'augmentation des transaminases et la survenue d'ictère, même s'ils savent qu'on leur contrôle régulièrement ces paramètres lors des prises de sang.

**Sujet très important mais pourtant peu maîtrisé, le risque infectieux.** Trop peu de patients se savent à haut risque infectieux à cause du Tysabri®, il est donc nécessaire d'en parler, voir même de réaliser des ateliers réservés à ce sujet afin que les patients soient compétents en matière de prévention, d'automédication et de coopération avec les différents professionnels de santé : neurologue, médecin généraliste, pharmacien...

La grosse problématique du **manque de connaissances sur la LEMP** nécessite un travail longitudinal spécifique car comportant de nombreuses notions importantes, mais difficiles à intégrer par les patients, ce qui exige de trouver d'autres moyens pour les aborder.

On pourrait ainsi consacrer des **séances d'éducation thérapeutique dédiées à la LEMP**, faisant intervenir différentes catégories de professionnels de santé, afin de revenir sur la survenue et l'origine de la LEMP, également d'organiser des ateliers interactifs et pratiques sur le virus JC, et ses conséquences en fonction de son taux. Des supports visuels tels que des tableaux, des images et des plaquettes remises aux patients mériteraient leur place afin de permettre une meilleure compréhension ainsi qu'une meilleure gestion de la LEMP.

Il faudrait également **cibler les besoins des patients**, afin de poser des questions plus personnalisées. En effet, on peut prendre exemple sur la question concernant l'allaitement, peu d'hommes savaient si la poursuite du Tysabri® était possible ou non et paraissaient moins intéressés par la réponse que les femmes.

Finalement, **la vaccination représente un sujet vaste souvent controversé par les patients** ayant la sclérose en plaques. Pourtant, il est fondamental d'en connaître les recommandations afin de limiter le risque infectieux, notamment avec le vaccin antigrippal. Il sera également intéressant pour ces patients de savoir anticiper les voyages à l'étranger avec les différents vaccins obligatoires ou recommandés, sachant que certains vaccins seront interdits à cette catégorie de patients (notamment les vaccins vivants comme la fièvre jaune). On pourrait proposer des **entretiens pharmaceutiques sur la vaccination avec les patients intéressés**, en les personnalisant avec les habitudes de vie des patients, leur contexte familial, ainsi que par leurs projets.

## 5. Discussions

### *a) Mémorisation et troubles cognitifs*

Le facteur mémorisation est un facteur à prendre en compte dans cette étude car **la sclérose en plaques peut engendrer des troubles cognitifs**. C'est pour cela qu'il est préférable de revenir sur ces sujets aussi souvent que nécessaire et qu'une posture éducative se basant sur un travail longitudinal se justifie.

### *b) Vie personnelle*

Il faut également considérer que **certains patients ne se sentaient pas concernés par certains sujets** lors du premier questionnaire, ce qui fait qu'ils ne connaissaient pas les bonnes réponses, et que ces sujets ne les concernaient toujours pas lors du deuxième questionnaire. Les patients mémorisent donc moins bien les questions qui ne les intéressent pas ou les sujets qui ne les touchent pas.

On peut prendre comme exemple le thème de l'allaitement pour les hommes, ou bien encore celui de la vaccination contre la fièvre jaune pour ceux qui n'ont jamais effectué de voyage à l'étranger et qui ne projettent pas d'en faire.

### *c) Lien ville hôpital*

Il était intéressant de discuter avec le patient de sa relation avec son pharmacien de ville par rapport à sa sclérose en plaques et ses traitements. En effet, on voit certaines différences comme :

- Des patients plutôt à l'aise avec leur pathologie et qui en parlent ouvertement avec leur pharmacien de ville,
- D'autres patients plus réservés et qui préfèrent garder ce sujet là pour l'hôpital,
- Dernièrement, des patients qui demandent à leur proches d'aller à la pharmacie pour eux (car n'étant pas forcément physiquement et mentalement en état d'y aller) et qui n'ont donc aucun contact avec leur pharmacien de ville .

Nous avons essayé de savoir si certaines pharmacies étaient plus concernées que d'autres. Les pharmaciens de ville connaissant généralement peu le Tysabri®, ses risques et ses conséquences; il serait intéressant de leur communiquer les plaquettes sur la sclérose en plaques et le Tysabri® que nous avons réalisées à l'hôpital à titre d'information et de formation. **Il nous paraît capital que le traitement par Tysabri® n'échappe pas aux pharmaciens de ville afin qu'ils comprennent la prise en charge globale du patient et que l'échange avec le patient soit encouragé et fondé sur de bonnes connaissances.**

Cela permettrait également de dispenser d'autres médicaments dans les meilleures conditions possibles, avec le moins d'interactions.

Nous nous sommes cependant rendus compte que le panel de pharmacies différentes était bien trop grand et que trop peu de pharmacies regroupaient plusieurs patients ayant la sclérose en plaques. Il est donc **nécessaire, pour bâtir ce lien ville-hôpital, d'avoir un canal d'information complet et unique représenté par le Dossier Pharmaceutique.**

#### *d)      Elargissement du Dossier Pharmaceutique (DP)*

Le Dossier Pharmaceutique du patient (DP) a été mis en place en 2008 pour les officines de ville avec plusieurs objectifs :

- Détecter les risques d'interactions entre médicaments
- Disposer de l'information la plus récente possible
- Contribuer au bon usage du médicament
- Eviter les traitements redondants
- Améliorer la couverture vaccinale

L'élargissement progressif de l'accès du DP aux Pharmacies à Usage Intérieur (PUI), médecins urgentistes, anesthésistes-réanimateurs, gériatres permet de **renforcer la coordination des soins entre ville et établissements de santé**. Ainsi, les centres hospitaliers administrant le Tysabri® pourront avoir accès aux autres traitements dispensés par les officines de ville et inversement, offrant ainsi un meilleur suivi du patient.

#### *e)      Taille du panel*

L'étude a été réalisée au sein du Centre Hospitalier de Lens, ce qui a permis d'inclure 36 patients afin d'analyser leurs résultats. Il est vrai que ce chiffre aurait été plus représentatif de la population générale et enrichissant si nous avions pu poursuivre cette étude dans d'autres hôpitaux d'autres villes, dans d'autres régions mais cela nous a déjà permis, à l'échelle d'un Centre Hospitalier, d'avoir un échantillon conséquent.

### **6.      Domaines restant à explorer lors de futurs entretiens**

#### *a)      Accès aux voies orales*

Les avancées scientifiques permettent de sortir des traitements innovants contre la sclérose en plaques par voie orale. Cette voie possède de nombreux avantages comme la facilité d'administration, le confort et qualité de vie par des trajets moins fréquents à l'hôpital mais engendre également des inconvénients: interactions médicamenteuses, schémas posologiques parfois complexes, risque de banalisation du traitement, et nécessite une adhésion et une observance entières.

Il serait intéressant d'explorer cette thématique et de savoir ce que pensent les patients de ce nouvel accès aux voies orales par rapport au Tysabri®.

#### *b)      Estimer les connaissances des patients sur les traitements existants*

Une séance groupée d'ETP pourrait être dédiée aux connaissances des patients concernant les autres traitements existants pour la sclérose en plaques. Recenser leurs attentes, méfiances, leurs préjugés permettrait d'adopter sa conduite, son discours face à chaque patient et permettrait ainsi une prise en charge optimale s'il y a besoin notamment de changer de traitement à l'avenir en cas d'échec ou d'intolérance au Tysabri®.

## IV. Conclusion

A l'heure où nombre d'échanges sont déshumanisés, faire de la relation personnalisée le nouvel objectif de la pharmacie est un choix primordial, mais ambitieux et exigeant.

Les entretiens pharmaceutiques ont ainsi tout leur intérêt dans la prise en charge du patient sous Tysabri® et devraient être maintenus et étendus dans d'autres centres de santé, mettant ainsi en valeur le rôle clef du pharmacien moderne en tant que Professionnel de Santé. La posture d'éducation thérapeutique est une véritable valeur ajoutée pour le métier de pharmacien.

Dans notre étude, on peut dire que certains points ont pu être acquis lors du premier entretien mais les notes restent encore moyennes et des patients régressent quand même. Il serait intéressant de revenir souvent sur les sujets les moins bien maîtrisés à travers d'autres entretiens pharmaceutiques, ainsi que d'élargir les questions à différents thèmes (les traitements, la qualité de vie des patients, les limites de l'automédication...); si possible en ciblant mieux les attentes et besoins du patient, et en envisageant des ateliers spécifiques sur la LEMP notamment, car il s'agit d'un sujet important qui est encore trop peu maîtrisé. On pourrait aussi proposer ce type d'entretiens pour d'autres thérapeutiques.

J'ai connu l'existence de l'Education Pharmaceutique du Patient lors de la 4ème année de mon cursus universitaire. Ce sujet m'a de suite passionnée, mettant en valeur les différentes compétences du métier de pharmacien en faisant ressortir le patient avant ses traitements.

Prendre en compte le contexte lié au patient, sa pathologie, son mode de vie, son entourage, son ressenti permet ainsi d'établir une relation de confiance et surtout de qualité entre les professionnels de santé et les patients, ainsi que d'acquérir une meilleure observance de la part du patient.

Cette relation apporte ainsi aux deux côtés :

- Une meilleure adhésion et un meilleur vécu pour chaque patient
- Un enrichissement professionnel et humain pour chaque professionnel de santé

J'ai eu la chance de pouvoir commencer à mettre en pratique cette activité au sein du service pharmacie du Centre Hospitalier de Lens, ce qui n'a fait que confirmer mon intérêt et mon souci de développer cette prise en charge du patient du mieux possible à l'officine.

J'ai trouvé que cette étude était très intéressante, j'ai apprécié pouvoir rencontrer et mieux connaître cette catégorie de patients et analyser derrière tous ces résultats. Cette étude serait encore plus représentative si on pouvait l'enrichir avec les expériences d'autres Centres Hospitaliers.

## V. Annexes

### Annexe 1 : Fiche de renseignements patients



#### FEUILLE DE RENSEIGNEMENTS PATIENT

##### Entretien TYSABRI®

Nom / Prénom : .....

Date : .....

Date de naissance : .....

- ☐ Patient programmé, en cours de traitement  
☐ Demande d'informations spontanée

Coordonnées du patient : .....

Pharmacien : .....

Date de diagnostic de SEP : .....

Traitements antérieurs :

Autres traitements :

Nombre de cures par Tysabri® : .....

Tolérance Tysabri® (cf dossier patient) :

Risque LEMP :

IC : .....

Index value : .....

Etat Psy :

Remarques :

## Annexe 2 : Compte-rendu du deuxième entretien



Centre Hospitalier de Lens Centre Hospitalier Dr. Schaffner Lens  
Service de Pharmacie médicaments, pavillon Delplace (F6)  
99, route de la Bassée 62037 LENS CEDEX  
Téléphone : 0321691084

Date : .....

### DEUXIEME ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE SUR LE TYSABRI®

Madame, Monsieur,

J'ai rencontré ce jour, Mr / Mme ..... né(e) le ..... dans le cadre d'un deuxième entretien pharmaceutique sur le Tysabri®.

Ce (Cette) patient(e) est traité(e) par Tysabri® depuis ..... (cure n° ..... au .....).

Il (elle) a déjà bénéficié d'un premier entretien pharmaceutique sur le Tysabri® au CH Lens le ..... et avait obtenu un résultat de ..... /25 au questionnaire sur le Tysabri®.

Ce deuxième entretien avait pour objectif de faire le point sur les connaissances et les compétences de ce (cette) patient(e). Il (elle) a répondu au même questionnaire que lors du premier entretien et a obtenu un score ..... /25.

Les notions suivantes ont été revues :

	Acquis (selon quizz 1)			Acquis (selon quizz 2)			Abordé en 2 <sup>ème</sup> entretien	Remarques
	Oui	non	+/-	Oui	non	+/-		
Généralités sur le traitement (Rôle, durée, perfusion, conséquences)								
Notion d' « effets indésirables »								
Notion d'infection (Définition, fréquence, surveillance, conduite à tenir)								
Notion de LEMP (Définition, Virus JC, fréquence, conduite à tenir)								
Grossesse et allaitement								
Vaccination								

Le patient se souvenait de sa dernière séance d'information : ☐ Oui ☐ Non

Le patient a conservé les documents donnés à la dernière séance d'information : ☐ Oui ☐ Non

Cordialement,

Nom et Signature : .....

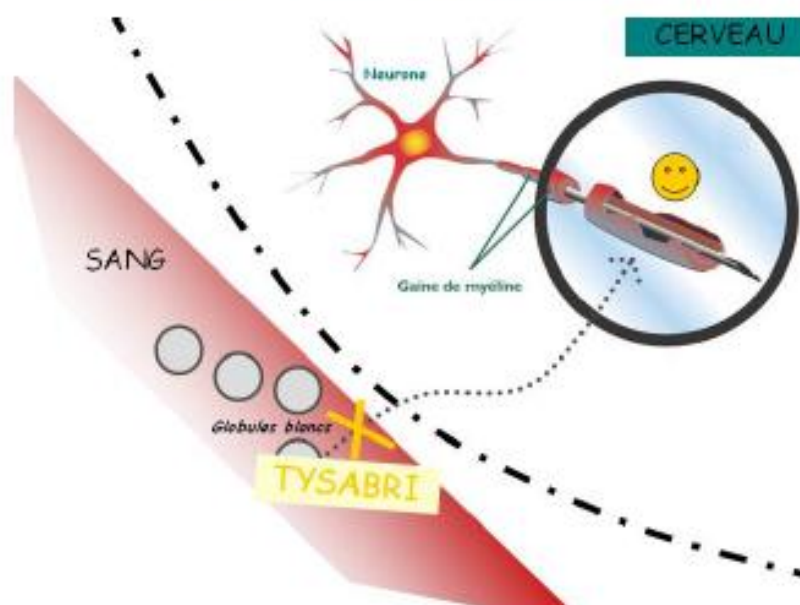


Centre Hospitalier de Lens



## Mon traitement : Le TYSABRI®

Le TYSABRI® est indiqué en **traitement de fond** de la sclérose en plaques (SEP)



C'est un **anticorps** (le Natalizumab) qui empêche la migration des globules blancs (leucocytes) vers le cerveau, ce qui diminue l'inflammation et la destruction de la gaine de myéline des neurones.

Le TYSABRI® **est réservé à l'usage hospitalier**. Il doit être instauré et surveillé par des médecins spécialisés en neurologie

## COMMENT ?

Tous les mois à l'hôpital

En perfusion d'une heure

+ Une heure de surveillance

**Réactions liées à la perfusion possibles :** (Survenant pendant la perfusion ou dans l'heure suivant la perfusion)  
Nausées, Vomissements, Vertiges, Frissons,  
Bouffées de chaleur, Réactions cutanées...

## RISQUES ?

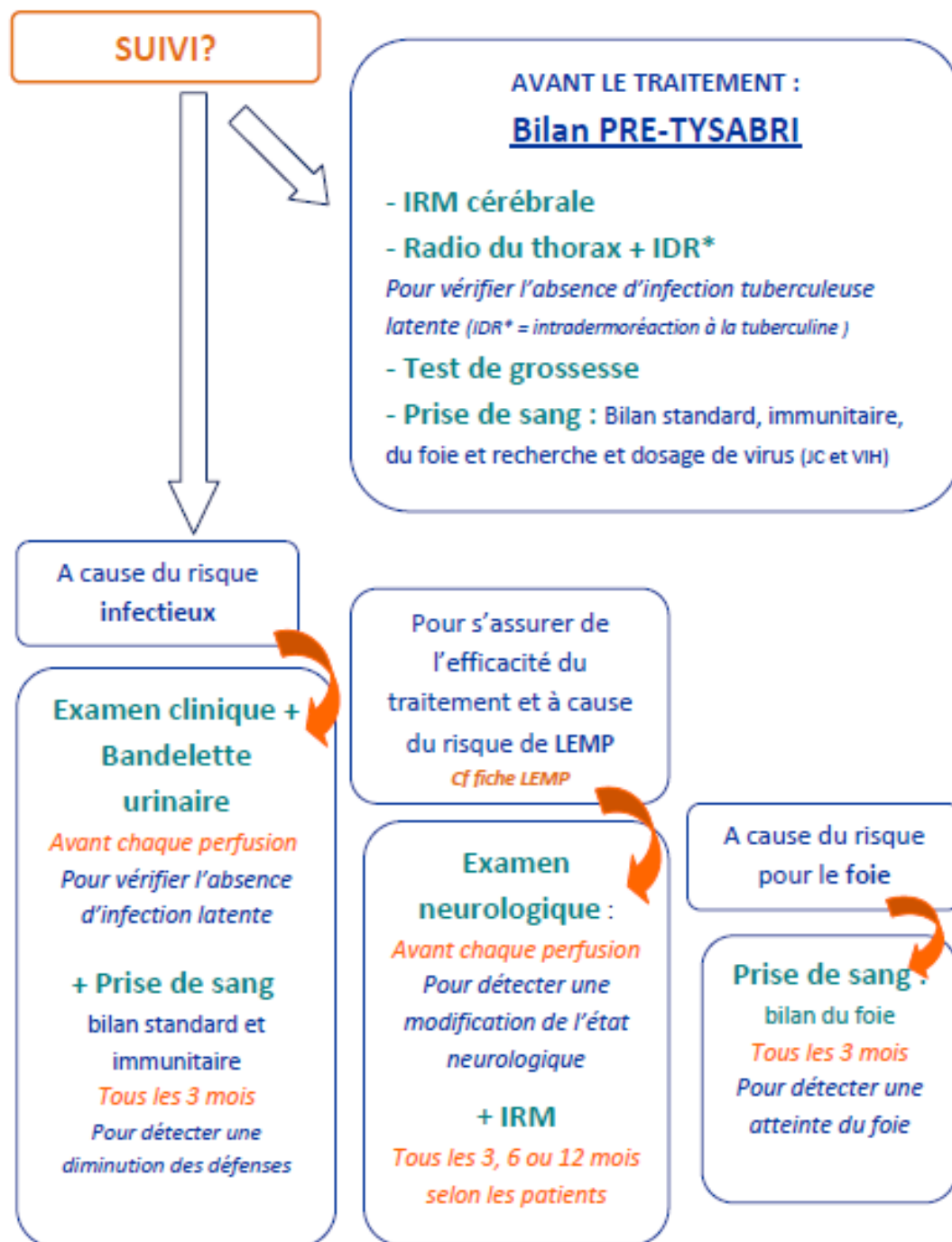
Effets fréquents (1/100 à 1/10)	Effets peu fréquents (1/1000 à 1/100)	Effets rares
maux de tête, fatigue, frissons, fièvre, infections nasales, vomissements, vertiges, douleurs articulaires, réactions cutanées.	allergies	<p>troubles hépatiques</p> <p><b>LEMP</b> : Leucoencéphalite multifocale progressive : symptômes comparables à une poussée de SEP (troubles de la vue, de la mémoire, troubles moteurs) <i>Facteur de risque : VIRUS JC</i> <i>Cf fiche LEMP</i></p>



+ Risques pour le bébé : Informez votre médecin en cas de souhait de grossesse ou de grossesse débutante

+ Certains vaccins sont contre-indiqués avec le Tysabri® :  
Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien





**Consulter rapidement votre médecin  
en cas de :**



**Signes d'aggravation de la maladie ou  
apparition de nouveaux symptômes**  
(troubles de la mémoire, de la sensibilité,  
du comportement troubles visuels...)

**Signes d'infection**  
(Fièvre, diarrhée sévère, vertiges prolongés, maux de tête,  
fatigue importante, perte de poids, essoufflement, ...)

**Signes d'une atteinte du foie**  
(jaunisse, douleurs abdominales, vomissements)  
**Ou signes d'allergie**

**Conservez votre carte TYSABRI®** pendant le traitement et 6 mois  
après. Cette carte contient des informations sur la sécurité d'emploi  
du médicament et le nom et les coordonnées du médecin à  
contacter en cas de besoin. Elle devra être montrée à tout  
professionnel de santé.

Janvier 2016 – Centre Hospitalier de LENS – Pharmacie Médicaments

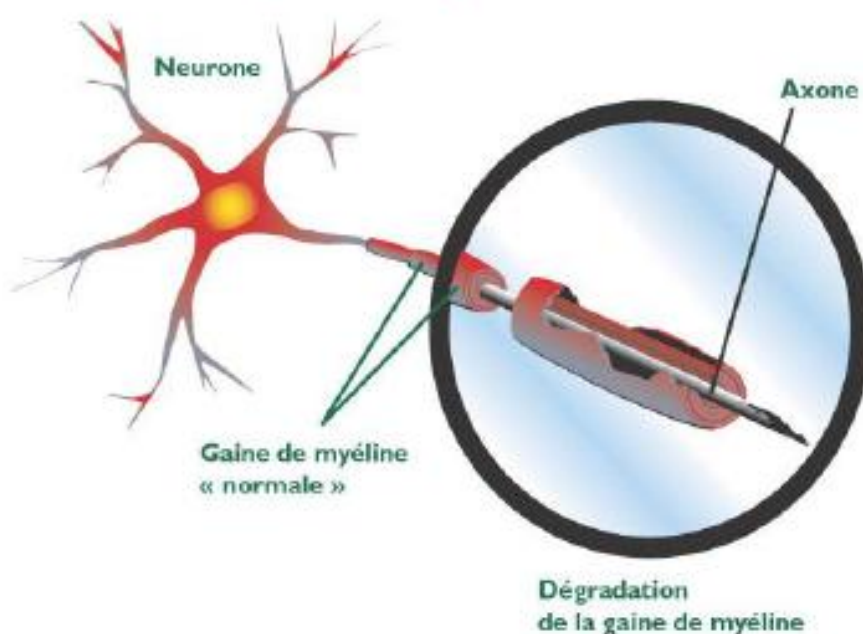


Centre Hospitalier de Lens

# LA LEMP

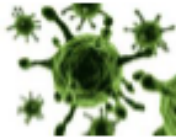
## La LeucoEncéphalite Multifocale Progressive

### 1. Qu'est-ce qu'une LEMP ?



La LEMP est une pathologie cérébrale infectieuse se manifestant par une destruction massive de la gaine de myéline des neurones, ce qui altère les fonctions neurologiques.

## 2. Quelle est l'origine d'une LEMP ?



Le virus JC a été mis en évidence pour la première fois en 1971.

Microorganisme strictement humain  
~ 40 à 45 nm

### Contamination ?

Salivaire  
Secrétions  
Oropharyngée

Latence : Le virus va « dormir » dans la moelle osseuse, dans les ganglions, dans le foie

SI DIMINUTION DES DEFENSES (Tysabri®)

Passage dans le cerveau

LEMP

*\*JC = initiales du premier patient chez qui le virus a été identifié*

## 3. Quels sont symptômes de la LEMP ?

Trouble de la  
mémoire et du  
comportement

Troubles de la parole

Troubles de la vue

Troubles de la  
sensibilité

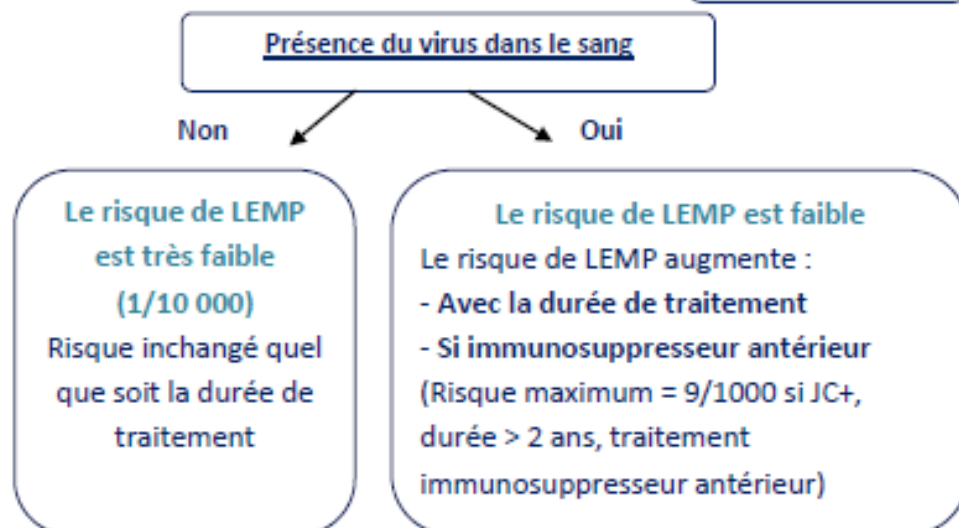
**Symptômes  
comparables à  
ceux d'une  
poussée de SEP**

Troubles de la marche



#### 4. Quel est le risque de LEMP ?

Fonction de la  
présence du virus JC



#### 5. Quel est le suivi ?

**\*Une recherche du virus JC** dans votre sang est réalisée :

- Avant tout traitement par TYSABRI®
- Tous les 6 mois pendant le traitement par TYSABRI®

**\*Le taux d'anticorps anti-virus JC** est mesuré *tous les 6 mois* (que vous ayez ou non le virus JC.)

Ce dosage permet d'évaluer plus précisément le risque de LEMP et de décider de la poursuite du traitement.

**\*Une IRM** est pratiquée tous :

- Tous les ans chez les patients virus JC -
- Tous les 3 mois après 18 mois de traitement chez les patients ayant le virus JC +

**\* Un examen neurologique est réalisé** à chaque cure

## 5. Comment diagnostique-t-on la LEMP ?

1. **CLINIQUE** : Troubles neurologiques

2. **IRM** : Anomalies de substance blanche détectées à l'IRM

3. **PONCTION LOMBAIRE** :

Recherche du virus dans le liquide céphalorachidien



**SIGNALER TOUT  
SYMPTOMES INHABITUEL  
A VOTRE NEUROLOGUE**

**SUSPENSION LEMP**



**ARRET TYSABRI**



## VI. Bibliographie

1. Ameli-santé. Sclérose en plaques - Les symptômes, le diagnostic et les formes de la sclérose en plaques [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.ameli-sante.fr/sclerose-en-plaques/les-symptomes-le-diagnostic-et-les-formes-de-la-sclerose-en-plaques.html>
2. INSERM, Zalc B. Sclérose en plaque [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/sclerose-en-plaques-sep>
3. SEP services - Qu'est ce que la SEP? [Internet]. Disponible sur : <http://sep-services.fr/fr/la-sclerose-en-plaques/quest-ce-que-la-sep/>
4. Fromont A, Binquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain J Neurol.* juill 2010;133(Pt 7):1889-1899.
5. Gourraud P-A, Harbo HF, Hauser SL, Baranzini SE. The genetics of multiple sclerosis: an up-to-date review. *Immunol Rev.* 2012 Jul;248(1):87–103
6. Brassat D. (2010). Physiopathologie de la sclérose en plaques. *La Presse Médicale.* 39(3), 341-348.
7. ARSEP. Compte rendu du congrès national de patient. 2011.
8. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2010; 9:599-612
9. Smolders J, Menheere P, Kessels A et al. Association Of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14:1220-1224
10. Bahri L, Sanhaji L, Tayeb Z, El Maataoui O, Farouqi B, Takourt B, et al. Vitamine D et immunité. *Mar Rhum.* 2013;23:6-30.
11. Koch MW, Metz LM, Agrawal SM et al. Environmental factors and their regulation of immunity in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2013;324:10-16.
12. Orton SM, Wald L, Confavreux C et al. Association of UV radiation with multiple sclerosis prevalence and sex ratio in France. *Neurology* 2011;76:425-431.
13. Giraudon, P., and Bernard, A. (2009). Chronic viral infections of the central nervous system: Aspects specific to multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 165, 789-795.
14. Ascherio, A., and Munger, K.L. (2007). Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 61, 288-299.
15. Hawkes C. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2007;13:610-615.

16. Hedstrom AK, Baarnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73:696-701.
17. Di Pauli F, Reindi M, Ehling R, et al. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008;14:1026-1030.
18. Hernan M, Jick S, Logroscino G, Olek M, Ascherio A, Jick H. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:1461-1465.
19. Sundstrom P, Nystrom L. Smoking worsens the prognosis in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2008;14:1031-1035.
20. Confavreux C. Vaccinations et sclérose en plaques. 2010
21. Mipsep. Imagerie par résonance magnétique [Internet]. Disponible sur : [http://www.mipsep.org/mv/sep\\_irm.php#top](http://www.mipsep.org/mv/sep_irm.php#top)
22. Collège des enseignants de neurologie. Sclérose en plaques [Internet]. Disponible sur: <http://www.cen-neurologie.fr/>
23. Miller dH, Weinshenker Bg, Filippi m et al. differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *mult Scler* 2008 ; 14 : 1157-74
24. Thomas Tourdias. 42ème congrès annuel de la Société Française de NeuroRadiologie. Actualités IRM dans la SEP [Internet]. Avril 2015. Disponible sur <http://docplayer.fr/1494132-Actualites-irm-dans-la-sep-thomas-tourdias-1-2.html>
25. Schumacker, G.A., Beebe, G., Kibler, R.F., Kurland, L.T., Kurtzke, J.F., McDowell, F., Nagler, B., Sibley, W.A., Tourtellotte, W.W., and Willmon, T.L. (1965). Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis: Report By the Panel On the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in multiple Sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 122, 552-568.
26. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2 Mars 2006 ;354(9) :899-910
27. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 4 févr 2010;362(5):387-401.
28. Bar-Or A, Gold R, Kappos L, Arnold DL, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the DEFINE study. *J Neurol*. sept 2013;260(9):2297-2305.
29. Warnke C, Stüve O, Kieseier BC. Teriflunomide for the treatment of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. déc 2013;115, Supplement 1:S90-S94.



30. Fernandez O. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis. *J Inflamm Res.* 2014;7:19-27.
31. Stephen L. Hauser, M.D., Amit Bar-Or, M.D., Giancarlo Comi, M.D., et al., for the OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. *N Engl J Med* 2017; 376:221-234
32. Ouallet J-C, Brochet B. Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *EMC - Neurol.* oct 2004;1(4):415-457.
33. Bellaïche S, Carli S, Cordesse V, Créange A, Devailly J-P, Fournier E, et al. Rééducation dans la sclérose en plaques [Internet]. 2001. Disponible sur: <http://www.sindefi.org/wp-content/uploads/2012/05/Guide-kinesith%C3%A9rapeutes.pdf>
34. Biogen idec. Prendre en charge les patients atteints de sclérose en plaques pour les IDE.
35. Le Claire G, Lamoulie M, Rabasse Y, Boisseau N, Villard E, Mekki FH, et al. [Rehabilitation and functional recovery of patients with multiple sclerosis]. *Soins Rev Réf Infirm.* nov 2009;(740):45-48.
36. Cantalloube S, Forest C, Mailhan L, Monteil I, Terbeche C, Thirion C. Vous avez la sclérose en plaques, si on en parlait [Internet]. Disponible sur: [http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/IMG/pdf/Brochure\\_Reeducation\\_SEP\\_schering.pdf](http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/IMG/pdf/Brochure_Reeducation_SEP_schering.pdf)
37. Montreuil M. La prise en charge psychologique de la SEP [Internet]. 2001. Disponible sur: <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/>
38. MSIF Fédération internationale de la sclérose en plaques. Thérapies complémentaires et alternatives pour la SEP. 2010. (15).
39. APF écoutes infos. Associations SEP en France [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://www.sclerose-en-plaques.apf.asso.fr/>
40. SeP ensemble. Les associations de patients [Internet]. 2014. Disponible sur: <http://www.sep-ensemble.fr/ma-sep-au-quotidien/mes-soutiens/les-associations-de-patients>
41. Lacroix A, Assal J-P. L'éducation thérapeutique des patients: accompagner les patients avec une maladie chronique. Paris, France: Maloine, 2011. 220p.
42. Guide méthodologique HAS: Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ de la maladie chronique . 2007.
43. Évaluation annuelle d'un programme d'éducation thérapeutique du patient : une démarche d'auto-évaluation. HAS. Mai 2014.
44. Ordre des pharmaciens. Le métier du pharmacien, nouvelles missions [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Le-metier-du-pharmacien/Nouvelles-missions>

45. Cespharm - Rôle du pharmacien [Internet]. Disponible sur <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>
46. Baudrant M, Rouprêt J, Trout H, Certain A, Tissot E, Allenet B. Réflexions sur la place du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient. J Pharm Clin 2008; 27 : 201-4.
47. ARS Nord-Pas-De-Calais. Atlas Régional et Territorial de Santé 2015 du Nord-Pas-de-Calais [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.ars.nordpasdecalais.sante.fr/>
48. Réseau Gsep [Internet]. Disponible sur: <http://www.gsep.fr/>
49. EMA [Internet]. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/000603/WC500044686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR__Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf).
50. Guide de prescription du Tysabri®, Juin 2015, Biogen.
51. Antinori et coll., 2003 ; Berenguer et coll., 2003 ; Clifford et coll, 1999 ; Crowder et coll. 2005 ; Geschwind et coll., 2011 ; Shitrit et coll., 2005)



Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille

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



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ROGER Nathalie

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 28 04 2017 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Paul Berg

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : ERIMAT

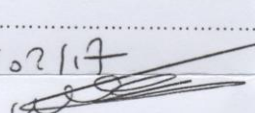
Prénom : Benoit

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 07/02/17

Signature: 

Avis du Président de Jury

Nom : DINE


Prénom : Thierry

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 7/2/17

Signature: 

Décision de Monsieur le Doyen

☒ Favorable

☐ Défavorable



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2015

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2016/2017

**Nom :** Roger  
**Prénom :** Nathalie

**Titre de la thèse :**

Entretiens pharmaceutiques et Natalizumab : bilan d'une expérience menée au Centre Hospitalier de Lens

**Mots-clés :** Sclérose en plaques, diagnostics, traitements de fond, poussée, multidisciplinarité, éducation thérapeutique du patient, coordination, G-SEP, natalizumab, LEMP, suivi, entretiens pharmaceutiques, questionnaire

---

**Résumé :**

Une étude a été réalisée entre 2012 et 2014 pour étudier l'impact d'un premier entretien pharmaceutique réalisé à partir d'un questionnaire rempli avec le patient et abordant les divers thèmes liés au traitement et à la pathologie : généralités, effets indésirables, risque d'infection, LEMP, grossesse et vaccination. 74 patients ont ainsi participé à ce premier entretien et notre population a pu être caractérisée avec ses points forts et ses points faibles en termes de connaissances.

L'étude s'est poursuivie par la réalisation d'un 2ème entretien « natalizumab » à distance supporté par le même questionnaire et utilisant la même méthodologie pour mesurer le niveau d'acquisition de « compétences » des patients entre les 2 séances et ainsi évaluer l'intérêt d'une telle démarche mais aussi adapter les interventions à cibler dans le futur.

Finalement, on peut dire que certains points ont pu être acquis lors du premier entretien mais les notes restent encore moyennes et des patients régressent quand même. On pourrait également poursuivre cette démarche vers un troisième entretien, cette fois en ciblant mieux les attentes et besoins du patient, en élargissant les questions à d'autres thèmes (les traitements, la qualité de vie des patients, les limites de l'automédication...). Il serait utile de proposer des ateliers complets sur le risque infectieux et la LEMP notamment car il s'agit de sujets importants trop peu maîtrisés encore.

**Membres du jury :**

**Président :** Mr THIERRY DINE

Pharmacien, chef de service au Centre Hospitalier d' Haubourdin  
Professeur Universitaire à la Faculté de Pharmacie à Lille

**Directeur de Thèse:** Mr BRUNO FRIMAT

Maitre de conférences associé à la Faculté de Pharmacie à Lille  
Pharmacien Hospitalier au Centre Hospitalier de Lens

**Membres extérieurs:**

Mme NOEMIE LEMAIRE: Pharmacien Hospitalier au Centre Hospitalier de Lens  
Mme AUDREY DESLOOVER: Pharmacien d'officine à Fresnes-sur-Escaut